

Macroporous polymeric membranes, their preparation and their use for polymer separation.

Publication number: DE3851616T

Publication date: 1995-02-09

Inventor: SVEC FRANTISEK DIPL ING DR (CS); BLEHA MIROSLAV DIPL ING (CS); TENNIKOVA TATIANA BORISOVNA CS (SU); BELENKII BORIS GRIGORIJEVIC DR (SU)

Applicant: CESKOSLOVENSKA AKADEMIE VED (CZ); AKAD NAUK SSSR (RU)

Classification:

- international: B01D71/28; B01D15/08; B01D67/00; B01D71/00; B01D71/26; B01D71/38; B01D71/40; B01D71/44; B01D71/82; B01J20/26; B01J20/28; B01J20/281; C08F2/04; C08F2/06; C08F12/00; C08F20/10; C08F26/06; C08F26/10; C08F212/08; C08F220/20; C08F226/06; C08F226/10; C08J9/28; C12N9/00; G01N30/52; B01D15/08; B01D67/00; B01D71/00; B01J20/22; B01J20/28; B01J20/281; C08F2/04; C08F12/00; C08F20/00; C08F26/00; C08F212/00; C08F220/00; C08F226/00; C08J9/00; C12N9/00; G01N30/00; (IPC1-7): B01D15/00; B01D15/08; G01N30/48

- European: B01D67/00K12; B01J20/26; B01J20/28; B01J20/281; C12N9/00; G01N30/48

Application number: DE19883851616T 19881212

Priority number(s): CS19870009034 19871210; CS19880006987 19881021

Also published as:



EP0320023 (A2)
US4952349 (A1)
US4923610 (A1)
US4889632 (A1)
EP0320023 (A3)

more >>

 Report a data error here

Abstract not available for DE3851616T

Abstract of corresponding document: **EP0320023**

The invention relates to macroporous polymeric membranes, their preparation and their use for polymer separation. The membranes consist of a cross-linked copolymer on the basis of one or more monovinyllic monomers and one or more cross-linking agents and has a globular microstructure whereby the globular structures have a size of 0,05 to 0,5 μm and are mutually interconnected by covalent bonds, and between the globular structures are mutually communicating pores. The thickness is 0,2 to 15 mm, and the specific surface area is up to 400 m^2/g . They are prepared by polymerizing a corresponding monomer mixture including the polymerization initiator in solution in a porogenic solvent in a temperature-controlled mould of appropriate inner dimensions. The macroporous membranes are particularly suited for the separation of synthetic polymers and biopolymers with gradient elution.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑧⑦ EP 0 320 023 B1

⑩ **DE 38 51 616 T 2**

⑤① Int. Cl.⁶:
B 01 D 15/00
B 01 D 15/08
G 01 N 30/48

DE 38 51 616 T 2

| | |
|----------------------------------------------------------|--------------|
| ②① Deutsches Aktenzeichen: | 38 51 616.0 |
| ⑧⑥ Europäisches Aktenzeichen: | 88 120 747.6 |
| ⑧⑥ Europäischer Anmeldetag: | 12. 12. 88 |
| ⑧⑦ Erstveröffentlichung durch das EPA: | 14. 6. 89 |
| ⑧⑦ Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: | 21. 9. 94 |
| ④⑦ Veröffentlichungstag im Patentblatt: | 9. 2. 95 |

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
10.12.87 CS 9034/87 21.10.88 CS 6987/88

⑦③ Patentinhaber:
Československá akademie věd, Prag/Praha, CZ;
Akademija Nauk SSSR, Moskau/Moskva, RU

⑦④ Vertreter:
Beetz, R., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Timpe, W., Dr.-Ing.;
Siegfried, J., Dipl.-Ing.; Schmitt-Fumian, W., Prof.
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Mayr, C.,
Dipl.-Phys.Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 80538 München

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
BE, DE, FR, GB, NL, SE

⑦② Erfinder:
Svec, Frantisek, Dipl.-Ing., Dr.sc., CS-Hrebec, CS;
Bleha, Miroslav, Dipl.-Ing.CSc, CS-Praha-2, CS;
Tennikova, Tatiana Borisovna CSc, SU-Leningrad,
SU; Belenkii, Boris Grigorijevic DrSc, SU-Leningrad,
SU

⑥④ Makroporöse Polymermembranen, ihre Herstellung und Verwendung zur Abtrennung von Polymeren.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 38 51 616 T 2

EP 0 320 023

Makroporöse polymere Membranen, ihre Herstellung und ihre Anwendung für die Separation von Polymeren

Die Erfindung betrifft makroporöse polymere Membranen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihrer Anwendung für die Separation von Polymeren.

Auch wenn die Separation von Makromolekülen aus ihren Gemischen mit niedrig- oder hochmolekularen Stoffen zur Zeit in der Literatur und der Praxis sehr häufig besprochen wird, und schon grosse Erfolge erzielt wurden, konnten bisher noch manche Probleme nicht gelöst werden. Das Problem einer effektiven Separation eines Produktes aus dem Reaktionsmedium, stellt ein entscheidendes Kriterium für erfolgreiche Methoden in vielen modernen wissenschaftlichen und technischen Disziplinen, wie z. B. der Biotechnologie, dar. In der Regel ist es kein zu grosses Problem eine Methode zur analytischen Identifikation des gesuchten Stoffes zu finden oder die Konzentration zu bestimmen. Schwierigkeiten bringt bisher jedoch die nicht ganz gelöste Frage der präparativen, industriellen Separation mit hoher Effektivität bei einem annehmbaren Arbeits- und Energie-Aufwand, Kapital- und Material-Kosten und maximalen Umweltsschutz.

Von dem Standpunkt der Anwendung ist am wichtigsten die Separation und Isolierung von Biopolymeren. In diese Gruppe der makromolekularen Verbindungen gehören Oligo- und Polypeptide, Proteine, Enzyme, Lektine, Antikörper, Antigene, Nukleinsäuren und Polysaccharide. Die Separation der Biopolymere aus natürlichen Quellen ist ein allgemein bekanntes Problem schon aus dem vorigen Jahrhundert.

Die ersten Reinigungsverfahren beruhten hauptsächlich auf der Fällung z.B. der Proteine, respektive ihrem Aussalzen mit neutralen Salzen, welche auch bei der gleichzeitigen Änderung des pH-Wertes durchgeführt werden können und so eine mehrfache Fraktionierung in einer Stufe ermöglichen. Auch so führte zur

Gewinnung reiner Proteine ein langer Weg, der erst im Jahre 1926 zum Erfolg führte, in dem Sumner die kristalline Urease isolierte.

Parallel wurde auch die chromatographische Methode, (Ber. Deut. Botan. Ges. 24, 316, 1906) entwickelt. Ein bedeutender Grenzstein war jedoch die Arbeit von A. J. P. Martin und R.L. Synge (Biochem. J. 35, 1358, 1941), welche den Begriff des theoretischen Bodens in die Flüssigkeitschromatographie einführte. Es wurde auch angeführt, dass die mit Mikroteilchen gefüllte Kolonnen besonders vorteilhaft für die Separation von Makromolekülen sind, deren Diffusionskoeffiziente sehr klein sind. Da in jener Zeit Mikroteilchen noch nicht entdeckt waren, wurde der Prozess der sehr effektiven Flüssigkeitschromatographie (HPLC) erst zwanzig Jahre später realisiert.

Die Chromatographie der Polymeren wurde erst aufgrund der Erkenntnisse von Peterson und Sober (J. Amer. Chem. Soc. 76, 1711, 1954), dass Proteine auf Diethylaminoethylderivaten der Zellulose adsorbiert und nachher sukzessive mit einer Lösung von steigender Ionenstärke eluiert werden können, entwickelt. Später wurden für denselben Zweck auch andere Zellulosederivate wie z.B. das Karboxymethylderivat, verwendet. Ende der fünfziger Jahre führte die Firma Pharmacia Uppsala in Schweden vernetzte Dextranbeads für die selektive Chromatographie von Proteinen und Nukleinsäuren (DE-B- 1 292 883, GB-B- 974 054) ein, bei welchen die Separation aufgrund der begrenzten Erreichbarkeit der porösen Gelstruktur für verschieden grosse Makromoleküle verläuft. Die kleine mechanische Festigkeit der Gele ermöglichte es jedoch nicht, das Prinzip der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL) zu realisieren.

Zu einer Wendung kam es bei der Fraktionierung von Bazitrazin auf einem, mit Alkylsilanen derivatisierten, mikropartikularen Kiesel (K. Tsuji, J. H. Rotinson, J. Chromatogr. 112, 663, 1976). Mehrere Strukturformen, des genannten Peptides wurden durch die

Methode der so genannten Chromatographie mit umgekehrter Phase (RPLC) auf eine 30 cm langen Kolonne unter der Anwendung einer sauren, ein organisches Lösungsmittel enthaltenden mobilen Phase, getrennt. Kurz darauf erschienen auch Arbeiten, welche die Anwendung von Kiesel auch für die hochwirksame Ausschlusschromatographie (SEC) und Ionenaustauschchromatographie (IELC) der Proteine mit beinahe quantitativer Ausbeute und Beibehaltung der Aktivität, beschrieben. Im Vergleich mit den Gelmaterialien, kann in den angeführten Fällen eine beinahe um zwei Ordnungen höhere Durchflussgeschwindigkeit der mobilen Phase angewendet werden, was die Analysendauer wesentlich verkürzt.

Im allgemeinen, ist die Wechselwirkung der Makromoleküle mit der stationären Phase in der chromatographischen Kolonne verschieden. Das führt dazu, dass sich der Kapazitätsfaktor, für eine isokratische Elution, d.h. die Elution die immer das gleiche Lösungsmittel verwendet, definiert als

$$k' = (t_R - t_0)/t_0,$$

wo t_R die Retentionszeit des gesuchten Stoffes und t_0 die Leervolumenzeit der Kolonne ist, stark ändert bei einer unscheinbaren Änderung der Elutionsmittelzusammensetzung. Bei einer bestimmten Zusammensetzung ist das k' so hoch, dass sich das Makromolekül praktisch in der Kolonne nicht bewegt. Eine kleine Änderung des Lösungsmittels verursacht jedoch eine Herabsetzung des k' beinahe zum Nullwert und das Makromolekül durchläuft die Kolonne, ohne jegliche Wechselwirkung mit der Füllung. Die üblich gemessene Abhängigkeit des $\log k'$ von der Zusammensetzung des Elutionsmittels ist sehr steil, manchmal beinahe vertikal. Daraus geht hervor, dass die Länge der chromatographischen Kolonne in diesem Falle keinen entscheidenden Einfluss auf die Trennungsqualität hat. Es können daher sehr kurze Kolonnen angewendet werden, die nur die unbedingt für die Sorption der getrennten Makromoleküle notwendige Menge des

Sorbentien enthalten, damit die getrennten Stoffe nachgewiesen werden können.

Es hat sich auch gezeigt, dass bei der Chromatographie von Makromolekulan z.B. durch die Methode mit umgekehrter Phase (RPLC), die Verteilungsfunktion proportional

$$D_m^{-1/2} d_r^{-1} t_G^{1/2}$$

ist, wo D_m der Diffusionskoeffizient des Soluten, d_r der Durchmesser der Teilchen mit denen die Kolonne gefüllt ist und t_G die Zeit, in der sich die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches ändert (Gradient), sind. Da die erste Grösse die charakteristische Konstante des getrennten Stoffes ist, kann die Trennungsqualität durch eine langsame Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung oder Verkleinerung der Teilchengrösse der Kolonnenfüllung, verbessert werden. Im ersten Falle verlängert sich auch, die für die Trennung des Gemisches notwendige Zeit, im zweiten hingegen, wächst der Druckverlust auf der Kolonne und das Elutionsmittel muss unter einem grossen Druck zugeführt werden, der auch mehrere Einheiten bis Zehner MPa betragen kann.

Die angeführten Umstände zeigen, dass die "scale up" der chromatographischen Separation aus den analytischen Dimensionen oder Labor-Dimensionen ein grosses Problem darstellen kann. Es ist offensichtlich, dass die Anwendung von grossen Kolonnen, mit relativ grossem Durchmesser, auch bei der Anwendung von druckbeständigen Füllungen, Schwierigkeiten bedeuten kann, die sich an den Ergebnissen bemerkbar machen, welche nicht mit den vorhergehenden vergleichbar sind. Oft macht sich die sogenannte Schwanzbildung (tailing) bei den chromatographischen Bänden (Peak) oder ihre Überdeckung bemerkbar. Der Grund dafür kann die verschiedene Geschwindigkeit des Elutionsmittelstromes in verschiedenen Stellen des Querschnittes der Kolonne sein. Um dieses zu vermeiden, muss eine einheitliche Geschwindigkeit der horizontalen Front durch die Kolonne in der Richtung von dem Zufluss des Elutionsmittels bis zu dem Ausfluss aus der Kolonne,

erzielt werden. Dieses Problem wird in der US-A- 3 250 058 diskutiert und durch die, in das Innere der Kolonne montierte Zerschläger, gelöst.

Die Beeinflussung des Flüssigkeitsstromes in der Kolonne ist Gegenstand auch der weiteren Patentschriften (US-A- 3 539 505, JP-B- 73-68 752) und ermöglicht die Trennung in grösserem Masstab, jedoch zum Nachteil für die ursprüngliche Einfachheit. Um die Probleme, verbunden mit der Kompliziertheit der Kolonnenkonstruktion zu umgehen, haben sich manche Autoren direkt auf die eigentliche Füllung der Kolonne (US-A- 3 856 681) oder spezielle Verfahren zur Auffüllung der Kolonne (US-A- 4 211 656) gerichtet. Später hat es sich gezeigt, dass gute Effekte erzielt werden können, wenn die kleinen Sorbent-Teilchen, auf welchen die Trennung zu Stande kommt, in eine in Faserform bestehende, poröse inerte Matrix inkorporiert werden. Diese faserförmige Masse wird dann in eine Kolonne spezieller Konstruktion gefüllt, in welcher es dann zu wesentlich kleineren Druckverlusten und Verwaschen der Zonen kommt (US-A- 4 384 957, 4 512 897, 4 496 461, 4 604 198).

Wie schon oben hingewiesen wurde, ist die überwiegende Mehrheit der Füllungen der chromatographischen Kolonnen für die Trennung von Biopolymeren porös, abgesehen davon, ob es sich um anorganische (Kiesel, Glas) oder organische (Styrol-Divinylbenzol, Akrylat- oder Methakrylatkopolymeren usw.), in der Regel in Form von sphärischen Teilchen, handelt (F.E. Regnier, Chromatographia 24, 241, 1987). Diese Teilchen werden überwiegend durch Suspensionstechnik hergestellt, in letzter Zeit erscheinen auch mehrstufige Dispersionstechniken (seeded polymerization). Nach Beendigung der Polymerisation wird, bis auf Ausnahmen, aus dem Rohprodukt eine enge Grössenfraktion des Sorbents gewonnen, da die Qualität der gefüllten Kolonne, und daher auch ihre Wirksamkeit, stark von der Teilchengrösseverteilung abhängig ist. Die Fraktionierung der Teilchen ist sehr schwierig und der Anteil der, für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL), anwendbaren Teilchen

stellt einen sehr kleinen Teil des Rohproduktes dar.

Mit Hinsicht darauf, dass die Teilchen mit einem kleinen Durchmesser (5 - 10 μ m) angewendet werden, müssen auch die organischen Sorbente genügend mechanisch fest sein, was eine relativ hohe Konzentration des Vernetzungsmittels in dem Polymerisationsansatz, voraussetzt. Dabei wird die gleichzeitig existierende Forderung der Porosität durch die Synthese von makroporösen Teilchen gelöst, z.B. Teilchen, welche sich durch eine Porosität sowohl im trockenen Zustand, als auch in thermodynamisch schlechten Lösungsmitteln kennzeichnen (CS - B-168 262, GB - B - 1 512 462, CA -A - 1 049 194). Vom morphologischen Gesichtspunkt aus, sind die makroporösen Polymere durch die so genannte globulare Struktur charakterisiert, dass heisst, dass die Teilchen aus gemeinsam verbundenen submikroskopischen sphärischen Gebilden, so genannten Globulen, bestehen. Die spezifische Oberfläche der makroporösen Polymeren ist dann eigentlich die Oberfläche dieser Globulen und die interstizialen Räume zwischen ihnen sind die Poren (siehe z.B. Z. Pelzbauer und., Kol., J. Chromatogr. 171, 101, 1979). Die globulare Struktur der porösen Teilchen erinnert einigermaßen an einen, mit kleinen auch sphärischen Globulen, gefüllten sphärischen Körper. Diese Vorstellung ist nicht weit von den Verhältnissen, die im Inneren einer gefüllten chromatographischen Kolonne bestehen, die jedoch die Form eines Zylinders hat. Wenn aber eine Kolonne mit Teilchen die, die globularen Dimensionen (0,1 - 0,4 μ m) haben, gefüllt würde wäre die Chance für die chromatographische Separation nur sehr gering, da der notwendige Druck ganz unreal hoch wäre. Deshalb werden niedrigere, aber breite Kolonnen verwendet. Diese Form der niedrigen Schichte mit einer relativ grossen Fläche erinnert eine Membrane.

Membranen für die Elektrodialyse, die nur eine, aus einem makroporösen Polymeren gebildete Oberflächenschichte haben, sind beschrieben z.B. in der US-A- 3 926 864. Nach der Modifikation mit ionogenen Gruppen, hat so eine Oberfläche ausgeprägte

"antifouling" Eigenschaften. Da jedoch auch gute Elektrodialysierungseigenschaften erzielt werden müssen, wird die Polymerisation so geführt, dass der innere Teil der Membrane mikroporös (gelartig) ist. Aus diesem Grunde, können diese Membranen nicht für die Separation von Polymeren verwendet werden. Sie eignen sich jedoch für das Entsalzen von Wasser, die Entfernung von Ionen usw.

Es sind auch Platten für die Dünnschichtchromatographie bekannt, bei welchen jedoch der Sorbent in einer Schichte aufgetragen und auf eine feste, nichtporöse Unterlage (Glass, Metall), deponiert ist. Für das eigentliche Trennverfahren, welches gewisse Ähnlichkeit mit der chromatographischen Separation umfasst, wird die Schichte in tangentialer Richtung d.h. in der Länge, die mehrmal die Teilchengrösse des Sorbenten überragt, ausgenützt. Ein weiterer Nachteil der dünnen Schichten, die geschüttet oder verleimt sind, ist ihre kleine Festigkeit gegen mechanische Beschädigung. Für die präparative Arbeit kann die Dünnschichtchromatographie nur sehr schwer verwendet werden.

Die Übersicht des Standes der Technik dokumentiert ganz klar, dass bisher keine zuverlässige und einfache Methode für die Separation von Polymeren in grösserem Massstab, vorhanden ist. Deshalb liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine allgemein neue Lösung zu finden und makroporöse polymere Membranen, geeignet vor allem für die Trennung von Polymeren, ein Verfahren zur Herstellung dieser Membranen und ihrer Anwendung, inklusive einer Einrichtung für die chromatographische Separation aufgrund der makroporösen polymeren Membranen, anzugeben.

Die oben angeführte Aufgabe wird gemäss der unabhängigen Ansprüche gelöst. Die zugehörigen Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausführungen der Erfindungskonzeption.

Die makroporösen polymeren Membranen nach der vorliegenden Erfindung, welche vorzugsweise für die Trennung von

makromolekularen Stoffen vorgesehen sind

-bestehen aus einem vernetzten Polymer oder Kopolymer auf der Basis von mono- oder mehr-vinylischen Monomeren ausgewählt aus

Acrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methacrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonat, vorzugsweise Glyzidylitakonat,
Vinylpyridin,
N-Vinylpyrrolidon,
Vinylacetat,
Glyzidylvinylether,
Glyzidylvinyladipat, und
Hydroxystyrol

und einem oder mehreren Vernetzungsmitteln ausgewählt aus
Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat
Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylendimethakrylat,
Hydroxalkylendiakrylaten, Hydroxyalkylendimethacrylaten,
Divinylpyridin, Divinylbenzol,

- und haben eine globulare Mikrostruktur, in welcher die globularen Gebilde eine Grösse von 0,05 bis 0,5 μ m haben, miteinander gegenseitig durch kovalente Bindungen gebunden sind, und zwischen den globularen Gebilden kommunizierende freie Räume sind.

Die makroporösen Membrane nach der vorliegenden Erfindung haben mit Vorteil eine gesamte Dicke im Querschnitt von 0,2 bis 15 mm und die spezifische Oberfläche, messbar auch im trockenen Zustand, beträgt den Wert von bis zu 400 m^2/g .

Das Massenverhältnis des(r) monovinylischen Monomer(n) zu dem(n) Vernetzungsmitteln liegt mit Vorteil in dem Bereich von 5:95 bis 95:5.

Die Membranen können, zur Erhöhung der mechanischen Festigkeit

ein Armierungsmaterial oder Einlage, mit Vorteil im dem ganzen Querschnitt, enthalten.

Als monovinylisches Monomer wird mit Vorteil, das Glyzidylmethakrylat, in einer Menge von 5 bis 80 Vol %, bezogen auf das gesamte Volumen der Monomeren, einschliesslich des(r) Vernetzungsmittel in dem Polymerisationsansatz, angewendet, während die restlichen 20 bis 95 Vol % das Vernetzungsmittel und vorzugsweise ein divinylisches Monomer, mit Vorteil das Äthylendimethakrylat bildet. Damit ist evident, dass ein beliebiges Gemisch der beiden Typen von Monomeren verwendet werden kann und auf diese Weise die Porosität der entstehenden Membrane variiert werden kann. Geeignete Vernetzungsmittel können gewählt werden aus der Gruppe der Diakrylate und Dimethakrylate, welche ihre vinylischen Gruppen durch Esterbindungen mit Ketten verschiedener Länge, gegebenenfalls verschiedener Hydrophilität, verbunden haben.

Die erfindungsmässigen Membranen werden vorzugsweise hergestellt durch ein Verfahren, dass die folgenden Stufen enthält:

- Einbringen eines Monomerengemisches von mono- oder mehr-vinylischen Monomeren ausgewählt aus den

Akrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methakrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonaten, vorzugsweise Glyzidylitakonat,
Vinylpyridin,
N-vinylpyrrolidon
Vinylazetat,
Glyzidylvinylether,
Glyzidylvinyladipat, und
Hydroxystyrol,

und

einem oder mehreren Vernetzungsmitteln ausgewählt aus

Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat
Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylendimethakrylat,
Hydroxalkylendiakrylaten, Hydroxyalkylendimethakrylaten,
Divinylpyridin und Divinylbenzol,

und einem Polymerisationsinitiators, mit Vorteil, eines
radikalischen Initiators,

aufgelöst in einem porogenen inerten organischen Lösungsmittel in
eine Form, gebildet durch zwei parallele temperierte Frontplatten
und eine Distanzeinlage, deren Stärke der Dicke der Membrane
entspricht und die so angepasst ist, dass sie im
dichtschiessenden Kontakt mit den Frontplatten ist, die Grösse
und Form des inneren Raumes der Form, definiert durch die
Frontplatten und die Distanzeinlage, angepasst der Grösse und
Form der gewünschten Membrane

und

- Polymerisation bzw. Kopolymerisation, durch das Erwärmen der
Frontplatten auf die Polymerisations- oder
Kopolymerisationstemperatur für die notwendige Reaktionsdauer.

Die Polymerisation des Gemisches in der Form wird üblich durch
Erwärmen auf eine Temperatur von bis zu 80°C für die Dauer von
≤ 24 Stunden durchgeführt, wobei im Verlaufe der Polymerisation,
durch eine geeignete Kombination des Monomeren, des
Vernetzungsmittels und des inerten porogenen Lösungsmittels
Globulen entstehen, welche schliesslich mit der wachsenden
Konversion ihr Volumen vergrössern bis sie sich gegenseitig
berühren und es zu ihrer Verbindung kommt, wodurch die Membrane
die notwendige mechanische Festigkeit gewinnt.

Für die Initiation der Radikalpolymerisation wird das
Azobisisobutyronitril, mit Vorteil, in einer Menge von 0,05 bis
2 Gew %, bezogen auf das gesamte Monomergewicht, verwendet; es
können auch andere radikalische Initiatoren, ausgewählt z.B. aus

der Gruppe bestehend aus Azoverbindungen, Peroxiden, Hydroperoxiden, Redoxsystemen und der gleichen, verwendet werden.

Eine wichtige Komponente des Polymerisationssystems ist das porogene Lösungsmittel, dessen Anteil im Polymerisationsansatz, mit Vorteil, 40 bis 60 Vol. %, beträgt. Vorzugsweise wird das Zyklohexanol oder seine Gemische mit bis zu 20 Vol. % Dodekanol angewendet. Selbstverständlich können auch andere porogene Mittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus aliphatischen oder aromatischen Alkoholen, Estern, Ethern, Ketonen, Kohlenwasserstoffen, Silikonöl, niedrigmolekularen Polymeren und weiteren, verwendet werden.

Die Polymeren porösen Membranen nach der vorliegenden Erfindung, hergestellt aus reaktiven Monomeren, kann man noch weiter modifizieren und so bedeutend die Palette ihrer Eigenschaften erweitern. Auf diese Weise kann z. B. die Hydrophilität oder Hydrophobität erhöht werden, es können ionogene Gruppen eingeführt werden, Katalysatoren, Affinante oder andere aktive Gruppen oder Moleküle gebunden und immobilisiert werden.

Durch eine chemische Modifikation können auf der inneren Oberfläche der Membrane Gruppen, wie z.B. die Allyl-, Amino-, Hydrogensulfat-, Hydroxyl-, Sulfhydryl- oder Alkylgruppen mit einer Kettenlänge von bis zu 18 Kohlenstoffatomen, kovalent gebunden werden.

Ein grundsätzliches Wesen der vorliegenden Erfindung ist auch das Verfahren zur Anwendung der oben beschriebenen erfindungsgemässen Membranen, vorzugsweise für die Trennung und Fraktionierung von makromolekularen Stoffen und vorzugsweise von synthetischen Polymeren und Biopolymeren.

Das Wesen der Separation von makromolekularen Stoffen auf der Basis der erfindungsmässigen makroporösen Membranen ist gekennzeichnet, durch den Durchfluss einer Lösung des

makromolekularen Stoffes, der getrennt werden soll, unter Druck durch eine makroporöse polymere Membrane nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 20, mit der Sorption der makromolekularen Stoffe in der Membrane, die Elution mit einem Elutionsmittel, dessen Eigenschaften sukzessive oder stufenweise so geändert werden, dass die sorbierten makromolekularen Stoffe eluiert werden, und die Detektion und/oder Sammlung der einzelnen eluierten Komponenten.

In der Elutionsstufe werden der pH-Wert, die Ionenstärke, die Temperatur und/oder die Zusammensetzung des Elutionsmittels geändert, mit Vorteil nach einem in vorhinein gegebenen Programm.

Nach der bevorzugten Ausführungsform der Erfindungskonzeption wird eine erfindungsmässige makroporöse polymere Membrane, plaziert und gesichert auf einer Unterlage, welche einen Teil der Wände eines Gefässes bildet, dass eine Flüssigkeitskammer, versehen mit Mitteln zur Anwendung von Druck und wahlweise, auch Mitteln für das Mischen oberhalb der Membrane, und ein System zum sammeln der Flüssigkeit unterhalb der Membrane, welches angeschlossen ist an ein System für die Detektion und/oder Sammlung der Flüssigkeit, enthält, nachher wird die Lösung des makromolekularen Stoffes in die Flüssigkeitskammer gefüllt, die Flüssigkeitskammer unter Druck gesetzt und die makromolekularen Komponenten oder Fraktionen eluiert und/oder gesammelt.

Der übliche Druck, während das Polymer (Polymere) in der Membrane sorbiert wird, ist ≤ 1 MPa. Das Lösungsmittel, in welchem die Polymere gelöst sind, wird in die Kammer mit einer Pumpe zugeführt und nachher werden, nach einem gegebenem Programm, die Eigenschaften des Lösungsmittels so geändert, dass sich die einzelnen Komponenten des sorbierten Polymers sukzessive wieder lösen und aus der Membrane eluiert und dadurch eigentlich getrennt werden. Der Verlauf des Trennungsverfahrens wird entweder mit einer geeigneten Einrichtung nur detegiert und die Zusammensetzung des Polymeren oder des Polymerengemisches wird

qualitativ oder quantitativ ausgewertet oder die einzelnen Fraktionen werden aufgenommen und das Produkt bilden dann die einzelnen Komponenten des getrennten Gemisches als Individuum (präparative Separation).

Die programmierten Änderungen der Lösungsmiteleigenschaften, welche die sukzessive Lösung der einzelnen Bestandteile des Gemisches (Gradient) verursachen, können den pH-Wert, die Ionenstärke, den Gehalt des organischen Lösungsmittels, die Temperatur und andere veränderliche Grössen, betreffen.

Die makroporösen polymeren Membranen und das Verfahren zur Trennung von Polymeren und insbesondere Biopolymeren nach der vorliegenden Erfindung haben eine Reihe von Vorteilen gegenüber dem Stand der Technik. Vor allem ist die Herstellung der Membranen sehr einfach und ist hinsichtlich der Dimensionen nicht beschränkt. Die Membranen haben eine genügende mechanische Beständigkeit und Widerstandsfähigkeit gegen physikalische und chemische Einflüsse. Dabei kann, im Falle es notwendig ist, die mechanische Festigkeit noch durch das Einbauen (Inkorporieren) eines armierenden Materiales oder einer Einlage schon im Verlauf der Polymerisation erhöht werden. Da die Membranen reaktive Gruppen enthalten können sie leicht chemisch modifiziert werden und auf ihre innere Oberfläche können funktionelle Gruppen eingeführt werden, welche dann ihre Eigenschaften ändern und dadurch sehr bedeutend die Anwendungsmöglichkeiten erweitern.

Zum Beispiel, die Trennung der Biopolymere, verläuft dann, gegenüber den bekannten Verfahren, sehr schnell bei einer höheren Belastung der Masseneinheit des Trennungselementes im Vergleich mit der Belastung, welche bei den chromatographischen Kolonnen, möglich ist. Dabei ist der Druck, der notwendig ist, um den geforderten Durchfluss zu erzielen, um ein bis zwei Grössenordnungen niedriger als bei den Kolonnenmethoden von vergleichbarem Wirkungsgrad. Ein grundsätzlicher Vorteil der Membrane und des Verfahrens ihrer Anwendung nach der vorliegenden

Erfindung ist jedoch in der Möglichkeit, theoretisch unbegrenzte Flächen zu verwenden, auf denen die Polymerentrennung verläuft, wodurch die Realisierung der Separation individueller makromolekularer Stoffe aus Gemischen in einem, bis zu industriellen Masstab, ermöglicht ist. Dabei muss die notwendige Membrane nicht nur durch eine Membrane und eine Kammer gewonnen werden, sondern es ist auch möglich, die notwendige Anzahl kleinerer Membranen und Kammern in Blöcke zu kombinieren, die dann die geforderte gesamte Membranenfläche haben.

Die Erfindung ist weiter an Hand von Beispielen erläutert.

Beispiel 1

Eine Form bestehend aus zwei Metallplatten, in denen kommunizierende Kanäle ausgebohrt sind und einer Distanzeinlage mit einer Dicke von 1,2 mm und quadratischer Form aus Silikonkautschuk, in welcher eine quadratische Öffnung mit der Seitenlänge von 8 cm und eine Öffnung, die das Füllen der Form von aussen ermöglicht, ausgeschnitten ist, wurde mit dem Polymerisationsgemisch, bestehend aus 0,6 g N-Vinylpyrrolidon, 11,4 g Äthylendiacrylat, 8,2 g 2-Butanon und 0,15 Azobisisobutyronitril (Polymerisationsinitiator), gefüllt. In die Form wurde in der Dauer von 8 Stunden Wasser mit der Temperatur von 80°C zugeführt. Nach Beendigung der Polymerisation wurde die Form auseinandergenommen und die hergestellte Membrane mit einer spezifischen Oberfläche von 8,4 m²/g, war fertig für die Anwendung. Die Grösse der einzelnen Globulen, bestimmt durch Elektronenmikroskopie, betrug 0,48 µm.

Beispiel 2

In die gleiche Form wie im Beispiel 1 wurde ein Gemisch bestehend aus 0,6 g Glycidylmethacrylat, 11,4 g Äthylendimethacrylat, 0,12 g des Initiators und 16,2 g Cyclohexanol eingetragen und unter den gleichen Bedingungen polymerisiert. Die hergestellte Membrane hatte eine spezifischen Oberfläche von 139 m²/g; die globularen Teilchen hatten einen Durchmesser von 0,05 µm.

Beispiel 3

In die Form, deren Distanzeinlage eine Dicke von 15 mm hatte, wurde ein Gemisch, bestehend aus 12 ml 2-Hydroxyethylacrylat, 12 ml 2-Hydroxypropylendiacrylat, 0,24 g Azobisisobutyronitril, 32,4 ml Zyklohexanol und 3,6 ml Dodekanol, eingetragen. Die Polymerisation verlief 3 Stunden bei einer Temperatur von 60°C und nachher 5 Stunden bei 80°C. Die gewonnene polymere Platte hatte eine spezifische Oberfläche von 38 m²/g, die monodispersen Globulen hatten einen Durchmesser von 0,12 µm.

Beispiel 4

In eine Form, deren Distanzeinlage mit der Dicke von 3 mm eine kreisartige Öffnung mit dem Radius von 4 cm hatte, wurde ein Gemisch, bestehend aus 4,8 g 4-Hydroxystyrol, 6,2 g 2,3-Dihydroxybutylendimethakrylat, 0,15 g Azobisisobutyronitril und 12,8 g Methylbenzoat, eingetragen. Die Polymerisation verlief bei einer Temperatur von 80°C in der Dauer von 24 Stunden. Das Endprodukt, in der Form einer Scheibe mit einem Durchmesser von 8 cm, hatte eine spezifische Oberfläche von 12,2 m²/g. Die Globulen hatten eine Grösse von 0,32 µm.

Beispiel 5

In die gleiche Form, wie im Beispiel 4, wurde die Lösung von 7,2 ml Glycidylmethacrylat, 4,8 ml Äthylendimethacrylat und 0,12 g Azobisisobutyronitril in einem Gemisch bestehend aus 16,2 ml Zyklohexanol und 1,8 ml Dodekanol, eingetragen. Nach 8 stündiger Polymerisation bei einer Temperatur von 70°C wurde eine Membrane mit spezifischer Oberfläche von 43,3 m²/g gewonnen, welche aus Globulen, mit einer Grösse von 0,16 µm, bestand.

Beispiel 6

In die Form mit einer Distanzeinlage, die eine Dicke von 3 mm hatte, wurde zuerst ein Gewebe aus Polyesterfasern mit der Maschengrösse von bis zu 300 µm eingelegt. Die Form, deren innerer Teil die quadratische Form mit einer Seitenlänge von 60 cm hatte, wurde mit einem Gemisch, bestehend aus 19 %

2-Vinylpyridin, 19 % 2,4-Divinylpyridin, 2 %
Azobisisobutyronitril und 60 % Zyklohexanol, gefüllt. Die
Polymerisation verlief 18 Stunden bei einer Temperatur von 80°C
und das Endprodukt hatte eine spezifische Oberfläche von 18,9
m²/g.

Beispiel 7

Die Membrane, hergestellt nach Beispiel 2, wurde in eine 1 Mol/l
wässrige Lösung von Kaliumhydroxid getaucht und bei einer
Temperatur von 60°C 18 Stunden stehengelassen. Nach dem Waschen
mit einer 0,5 Mol/l Chlorwasserstoffsäurelösung und Wasser
enthielt die Membrane 1,4 mMol/g Karboxylgruppen.

Beispiel 8

Eine, nach dem Beispiel 5 hergestellte Membrane wurde 3 Stunden
in einer 0,5 Mol/l Lösung der Schwefelsäure gewärmt. Die
hydrolytische Reaktion führt zur Spaltung aller Epoxidgruppen zu
vizinalen Hydroxylgruppen und dadurch zur Erhöhung der
Hydrophilität der Membrane.

Beispiel 9

Eine, nach Beispiel 5 hergestellte Membrane, wurde mit 50 %
wässriger Trimethylammoniumchloridlösung vermischt und für die
Dauer von 10 Stunden auf 80°C gewärmt. Nach dem Waschen mit einer
0,5 Mol/l wässrigen Natriumhydroxydlösung und Wasser wurden im
Produkt durch Titration 1,93 mMol/g quartärer Ammoniumgruppen
gefunden. Das Produkt enthielt nach elementar Analyse 2,70 %
Stickstoff.

Beispiel 10

Eine, nach Beispiel 8 hergestellte Membrane wurde mit einer 20
% Gew. Lösung des Hexadekansäurechlorids in Benzol vermischt.
Nach 6 stündigem Erwärmen auf 60°C, dem darauffolgendem Waschen
des Produktes mit Benzol, Methanol, Äther und Trocknen, hat sich
die Masse gegenüber dem Anfangswert um 4,2 % erhöht was, einer

32 % Konversion der ursprünglich gegenwärtigen Epoxigruppen entspricht.

Beispiel 11

Eine Form, bestehend aus zwei Metallplatten, in denen kommunizierende Kanäle ausgebohrt sind und einer Distanzeinlage mit einer Dicke von 1,2 mm und quadratischer Form aus Silikonkautschuk, in welcher eine quadratische Öffnung mit der Seitenlänge von 8 cm und eine Öffnung, die das Füllen der Form von aussen ermöglicht, ausgeschnitten ist, wie in Beispiel 1, wurde mit dem Polymerisationsgemisch bestehend aus 6 ml Glycidylmethacrylat, 6 ml Äthylendimethacrylat, 0,12 g Azobisisobutyronitril, 16,2 ml Zyklohexanol und 1,8 ml Dodekanol gefüllt. In die Kanälchen wurde während der Dauer von 8 Stunden 70°C warmes Wasser zugeführt. Nach Beendigung der Polymerisation wurde die Form abgekühlt und auseinander genommen. Die Platte der makroporösen Membrane wurde sorgfältig mit Alkohol, Wasser und wieder Alkohol gewaschen und trocknen gelassen. Mit einer Stanze wurde aus der quadratischen Platte eine kreisförmige Scheibe mit dem Durchmesser von 20 mm (Oberfläche cca 300 mm²) ausgestanzt. Die spezifische Oberfläche der Membrane betrug im trockenen Zustand 62 m²/g.

Beispiele 12 bis 18

In eine, in Beispiel 11 beschriebene Form, wird ein Gemisch, dessen Zusammensetzung in der Tabelle 1 angeführt ist, gefüllt; das Gemisch wurde auf die gleiche Weise wie in Beispiel 11 polymerisiert und verarbeitet.

Tabelle 1

Zusammensetzung des Polymerisationsgemisches für die Herstellung von makroporösen polymeren Membranen und deren spezifische Oberfläche.

| Beispiel Nr. | GMA (ml) | EDMA (ml) | AIBN (g) | ZyOH (ml) | DoOH (ml) | S _g (m ² /g) |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------------------------------|
| 12 | 4,8 | 7,2 | 0,12 | 18 | 0 | 80 |
| 13 | 7,2 | 4,8 | 0,12 | 16,2 | 1,8 | 45 |
| 14 | 9,6 | 2,4 | 0,12 | 17,1 | 0,9 | 160 |
| 15 | 0,6 | 11,4 | 0,12 | 17,1 | 0,9 | 260 |
| 16 | 7,2 | 4,8 | 0,12 | 18 | 0 | 53 |
| 17 | 0,6 | 11,4 | 0,06 | 18 | 0 | 250 |
| 18 | 7,2 | 4,8 | 0,24 | 14,4 | 3,6 | 35 |

GMA = Glycidylmethacrylat

EDMA = Äthylendimethacrylat

AIBN = Azobisisobutyronitril

ZyOH = Zyclohexanol

DoOH = Dodekanol

S_g = spezifische Oberfläche gemessen in trockenem Zustand durch
die dynamische Methode der thermischen Desorption von

Stickstoff

Beispiel 19

Kreisförmige Scheiben aus der, nach Beispiel 13 hergestellten, makroporösen Membrane wurden 24 Stunden in einer 0,01 Mol/l Lösung von NaOH (Natriumhydroxid) in Butanol getaucht gelassen. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Scheiben mit Ethanol und

Wasser gewaschen und im feuchten Zustand für die weitere Anwendung gelagert.

Beispiel 20 und 21

Auf die gleiche Weise, wie in dem Beispiel 19, wurde die Modifikation der Epoxidgruppen der Membrane mit Oktanol oder Dodekanol durchgeführt. Im letzteren Falle wurde die Modifikation bei einer Temperatur von 65°C durchgeführt.

Beispiel 22

Die kreisförmigen Membranescheiben, mit einem Durchmesser von 10 mm, ausgestanzt aus der Membrane definiert in Beispiel 16, wurden für 6 Stunden in eine kommerzielle 25 % Ammoniaklösung in Wasser getaucht und unter Rückflusskühler auf die Temperatur von 80°C erwärmt. Dann wurden die Membranen mit Wasser gewaschen bis zum entschwinden der Reaktion auf Ammoniak. Die Elementaranalyse bewies die Gegenwart von 1,8 mMol/g von Aminogruppen im modifizierten Polymer.

Beispiele 23 bis 30

Die, aus einer durch das Verfahren nach Beispiel 11 hergestellte Membrane, ausgestanzten Scheiben wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 22 durch die Reaktion mit reinem Amin oder einer wässrigen Lösung in einem Kolben oder einer zugeschmolzenen Ampulle, modifiziert. Die Reaktionsbedingungen und der Gehalt der Gruppen, die an der polymeren Membrane gebunden sind, ist in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Reaktionsbedingungen der Modifikation der polymeren Membranen und Gehalt der gebundenen Gruppen im Produkt.

| Beispiel | Amin | Konzentration der Lösung in | Reaktions- dauer | Tempe- ratur | Gehalt der |
|----------------------------------------------------------|------|--------------------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| Nr. H ₂ O Gruppen (% Gew.) (St) (°C) (mMol/g) | | | | | |

| | | | | | |
|----|---------------------|-----|----|----|-----|
| 23 | Dimethyl- | 100 | 3 | 60 | 2,0 |
| 24 | 2-Hydroxyethyl- | 100 | 6 | 70 | 2,2 |
| 25 | Bis-2-hydroxyethyl- | 100 | 6 | 70 | 2,1 |
| 26 | Oktyl- | 100 | 12 | 70 | 0,4 |
| 27 | Ehtyl- | 50 | 6 | 80 | 1,6 |
| 28 | Ethylendi- | 50 | 10 | 80 | 1,7 |
| 29 | Trimethyl- HCl | 50 | 24 | 80 | 2,2 |
| 30 | Tributylamin | 100 | 24 | 80 | 0,1 |

Beispiel 31

Kreisförmige Scheiben ausgestanzt aus der, nach Beispiel 12, hergestellten polymeren makroporösen Membrane, wurden für 6 Stunden in die 0,01 Mol/l Schwefelsäure getaucht und auf 80°C erwärmt. Nach dem Durchwaschen bis zum Entschwinden der sauren Reaktion wurden die Scheiben in eine Lösung von 10,2 g NaOH (Natriumhydroxid) in 36 ml Wasser getaucht und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren der Flüssigkeit oberhalb der Membranen, wurden tropfenweise 24 g Propansulton, zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch langsam auf 35°C erwärmt und die Reaktion wurde weitere 3 Stunden fortgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Scheiben wurden mit Wasser, 0,5 Mol/l HCl und wieder mit Wasser bis zum Entschwinden der sauren Reaktion gewaschen. Auf diese Weise wurden auf der Oberfläche der polymeren Membrane Sulfogruppen, in einer Menge von 0,85 mMol/g, gewonnen.

Beispiel 32

Eine rechteckige Platte, mit dem Abmessungen 10 x 5 cm, gewonnen aus einer Platte hergestellt auf die gleiche Weise wie im Beispiel 12, deren Epoxidgruppen mit einer Schwefelsäurelösung auf das vizinale Dihydroxyderivat auf die gleiche Weise wie im Beispiel 31 hydrolysiert wurden, wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die trockene Platte wurde für 5 Stunden in ein Gemisch von Allylglycidylether-Dioxan (1 : 1 Vol/Vol) mit dem

Gehalt von 0,3 % Vol. Bortrifluoridetherat getaucht und auf 50°C erwärmt. Die aufgepfropften Allylgruppen wurden mit 30 % Kaliumthiosulfatlösung in Wasser 24 Stunden bei Raumtemperatur modifiziert, wobei durch das Gemisch, jede 10 Minuten für die Dauer von 10 Minuten, Sauerstoff aus einer Bombe durchgeblasen wurde. Nach dem Durchwaschen mit Wasser, 0,4 Mol/l HCl und wieder mit Wasser, enthielt die Membrane 0,37 mMol/g Sulfonatgruppen bestimmt durch azidobasische Titration.

Beispiel 33

Eine kreisförmige Scheibe mit dem Durchmesser von 20 cm, herausgeschnitten aus einer quadratischen Platte mit einer Seitenlänge von 25 cm und einer Dicke von 3 mm, wurde in eine Glasschale getaucht, die 100 ml 1,2-Dichlorethan enthielt, und 20 Stunden stehengelassen. Nachher wurde bei Labortemperatur unter Rühren, dass durch die Neigung der Glasschale bewirkt wurde, allmählich 45 ml Schwefeltrioxydmonohydrat, hinzugefügt. Nach 1-stündiger Reaktion wurde die Membrane herausgenommen und mit Ethanol und Wasser gewaschen. Die azidobasische Titration der Probe ergab, dass die Membrane 1,59 mMol/g Hydrogensulfatgruppen enthielt.

Beispiel 34

Kreisförmige Scheiben, mit einem Durchmesser von 30 mm, ausgestanzt aus einer Platte die nach Beispiel 14 hergestellt wurde, wurden mit einer 10 % Lösung von Natriumsulfid in Wasser vermischt. Das Gemisch wurde bei einer Temperatur von 25°C für die Dauer von 12 Stunden leicht geschüttelt. Die Scheiben wurden mit Wasser bis zum Entschwinden des Schwefelwassersstoffgeruches gewaschen. Das modifizierte Polymer enthielt 0,5 % mMol/g Sulphhydrylgruppen (Hydrogensulfidgruppen).

Beispiel 35

Eine Scheibe, mit dem Durchmesser von cca 1 cm, welche aus einer Membrane mit der Dicke von 1 mm, hergestellt nach Beispiel 19, wurde so auf den Boden eines Gefäßes mit kreisförmigem

Querschnitt und einem Volumen von cca 1 ml gelegt, dass bei dem Füllen des Gefässes mit der Flüssigkeit, der Durchfluss nur durch die Membrane zu Stande kam. Der Inhalt des Gefässes wurde mit einem Propellerrührer gerührt. Das Elutionsmittel wurde in das Gefäss mit einer Pumpe nach dem, in vorhinein bestimmten Gradient, zugeführt. Unter der Membrane, die auf einer Fläche angebracht war, welche mit einem System von Sammelkanälen versehen war, welches den vollkommenden und gleichmässigen Abfluss des Eluates von jedem Platz der Membrane sicherte, war auch mit der zentralen kapilaren Abflussöffnung versehen, aus welcher das Eluat (oder ein Teil davon) zum Detektor geleitet wurde und nachher, gegebenenfalls zur Gewinnung der getrennten Stoffe, gesammelt werden konnte. In das Gefäss wurde eine Lösung von 0,1 mg Ribonuklease, 0,1 mg Ovalbumin und 0,1 mg Chymotrypsinogen in 0,02 Mol/l Phosphatpuffer mit dem pH Wert von 6,8, in welchem Ammoniumsulfat, dessen Konzentration 2 Mol/l betrug, aufgelöst wurde, vorgelegt. Unter Rühren wurde in das Gefäss der gleiche Puffer, welcher Ammoniumsulfat in herabsteigender Menge enthielt, unter dem Druck von 0,1 MPa mit der Geschwindigkeit von 0,5 ml/min, zugeführt. Der Stand bei welchem das Elutionsmittel 1 % der ursprüngliche Menge von Ammoniumsulfat enthielt, wurde in 35 Minuten erreicht. Dass, aus dem Gefäss fliessende Eluat, wurde in den Gilson UV Detektor geleitet. Die entsprechende Detektor Reaktion (Chromatogramm) ist auf der Abb 1 veranschaulicht. Alle ursprünglich adsorbierten Proteine, wurden mit 100 % Ausbeute aus der Membrane eluiert.

Beispiel 36

Das gleiche Gemisch von Proteinen wie in Beispiel 35 wurde durch das gleiche Verfahren und auf der gleichen Einrichtung getrennt, jedoch unter der Anwendung, einer, nach dem Beispiel 26 modifizierte Membrane. Das Chromatogramm ist in der Abb. 2 gezeigt.

Beispiel 37

Die gleichen Proteine wie in Beispiel 35 wurden durch das gleiche

Verfahren und die gleiche Einrichtung getrennt, jedoch mit dem Unterschied, dass die, in das Gefäß vorgelegte Lösung von jedem Stoff 50 mg enthielt, d.h. eine 50 mal grössere Menge als in Beispiel 35. Das Chromatogramm der Separation war ganz das gleiche, wie veranschaulicht in Abb. 1.

Beispiel 38

Die Trennung eines Gemisches, bestehend aus 0,1 mg Ribonuklease und 0,1 mg Lysosym, aufgelöst in 0,02 Mol/l Phosphat-Puffer mit pH Wert von 6,8, wurde unter den gleichen Bedingungen wie in dem Beispiel 35 und auf der gleichen Einrichtung, jedoch mit einer nach Beispiel 31, hergestellten Membrane durchgeführt. Die Elution wurde bei einem Durchfluss von 1 ml/Min und Druck von 0,1 MPa mit Ausnützung des Gradienten der Ionenstärke des gleichen Puffers, in welchem der Natriumchloridgehalt so anstieg, dass nach 15 Minuten der Salzgehalt 0,5 Mol/l betrug, durchgeführt. Das resultierende Chromatogramm zeigt die Abb. 3.

Beispiel 39

Das gleiche Gemisch von Ribonuklease und Lysozym, wie im Beispiel 38, wurde unter den gleichen Bedingungen auf einer, nach Beispiel 36 hergestellten Membrane getrennt. Das Chromatogramm ist auf der Abb. 4.

Beispiel 40

Die Trennung eines Gemisches, mit dem Gehalt von 150 mg Ribonuklease, 100 mg Ovalbumin und 150 mg Chymotrypsinogen wurde auf einer Einrichtung in der Form eines Prisma, in dem eine Kammer mit dem Volumen von 10 ml ist und dessen Wand eine Membrane mit einer Fläche von 6 x 8 cm und einer Dicke von 1,5 mm, hergestellt nach Beispiel 11 und 19, bildet, durchgeführt. Der Durchfluss des Elutionsmittels war 5 ml/Min bei einem Druck von 0,8 MPa. Die Eluierung wurde bei der Anwendung des gleichen Gradientes der Ionenstärke wie im Beispiel 38 durchgeführt und das Eluat wurde in Probegläser je 10 ml aufgefangen. Das fünfte Probeglas enthielt 5 %, das sechste 85 % und das siebente 10 %

Ribonuklease; das achte Probeglas enthielt 15 %, das neunte 75 % und das zehnte 10 % Ovalbumin und endlich das zwölfte Probeglas enthielt 3 %, das dreizehnte 28 %, das vierzehnte 16 %, das fünfzehnte 32 % und das sechzehnte 20 % Chymotrypsinogen.

Beispiel 41

Die Separation eines Gemisches von 0,15 mg Myoglobin und 0,3 mg Ovalbumin wurde auf der Membrane und der Einrichtung von Beispiel 35 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass in den Puffer mit sinkender Ionenstärke, Acetonitril in so einer Menge hinzugefügt wurde, dass die Konzentration nach 20 Minuten 12 % Vol. bei einem Druck von 0,25 MPa, betrug.

Das Chromatogramm der Trennung ist auf der Abb. 4, zusammen mit dem angewendeten Ammoniumsulfat- und Azetonitril-Gradient, wiedergegeben.

Patentansprüche

1. Makroporöse polymere Membranen für die Separation von makromolekularen Stoffen,

- bestehend aus vernetzten Polymeren oder Kopolymeren auf der Basis von mono- oder mehr- vinylischen Monomeren ausgewählt aus

Akrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methakrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonaten, vorzugsweise Glyzidylitakonat,
Vinylpyridin,
N-Vinylpyrrolidon,
Vinylazetat,
Glyzidylvinylether,
Glyzidylvinyladipat und
Hydroxystyrol,

und einem oder mehreren Vernetzungsmitteln ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat, Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylendimethakrylat, Hydroxyalkylendiakrylaten, Hydroxyalkylendimethakrylaten, Divinylpyridin und Divinylbenzol,

- und enthaltend eine globulare Mikrostruktur, in welcher die globularen Gebilde eine Grösse von 0,05 bis 0,5 μ m haben und miteinander gegenseitig durch kovalente Bindungen gebunden sind und zwischen den globularen Gebilden kommunizierende freie Räume sind.

2. Makroporöse polymere Membranen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ihre gesamte Dicke im Querschnitt 0,2 bis 15 mm und die spezifische Oberfläche, messbar auch in trockenem Zustand, bis zu 400 m²/g beträgt.
3. Makroporöse polymere Membranen nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Polymeren bestehen welches ein Massenverhältnis des(r) monovinylischen Monomeren zu dem(n) Vernetzungsmitteln im Bereich von 5 : 95 bis 95 : 5 Gew. % hat.
4. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 3; dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Kopolymeren bestehen, dass als monovinylisches Monomer das Glyzidylmethakrylat in einer Menge, entsprechend der Konzentration von 5 bis 80 Vol. %, bezogen auf das gesamte Volumen, der in dem Polymerisationsansatz anwesenden Monomeren und der Vernetzungsmittel, enthält.
5. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1

bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Kopolymeren bestehen, welches als Vernetzungsmittel das Äthylendimethakrylat in einer Menge, entsprechend der Konzentration von 20 bis 95 Vol %, bezogen auf das gesamte Volumen der, in dem Polymerisationsansatz anwesenden Monomeren und Vernetzungsmittel, enthält.

6. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der inneren Oberfläche kovalent gebundene Allyl-, Hydroxyl-, Amin-, Sulfonat-, Hydrogensulfonat-, Sulfhydrid-, und/oder C₁₋₁₈ Alkylgruppen, enthalten.
7. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein armierendes Material oder Einlage enthalten.
8. Verfahren zur Herstellung der makroporösen polymeren Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, durch
- Einbringen eines Monomerengemisches der mono- oder mehrvinylischen Monomeren, ausgewählt aus

Akrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methacrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonaten, vorzugsweise Glyzidylitakonat,
Vinylpyridin,
N-Vinylpyrrolidon,
Vinylacetat und
Hydroxystyrol

und eines oder mehrerer Vernetzungsmittel, ausgewählt aus

Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat,
Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylen-
dimethakrylat,
Hydroxyalkylendiakrylaten,
Hydroxyalkylendimethakrylaten,
Divinylpyridin und Divinylbenzol,

und eines Polymerisationsinitiatoren, mit Vorteil eines radikalischen Initiators,

aufgelöst in einem porogenen organischen Lösungsmittel in einer Form, gebildet durch zwei temperierte parallele Frontplatten und eine Distanzeinlage, deren Stärke der geforderten Dicke der Membrane entspricht und die so angepasst ist, dass sie im dichtschiessenden Kontakt mit den Frontplatten ist, die Grösse und Form des inneren Raumes der Form, definiert durch die Frontplatten und die Distanzeinlage, angepasst der Grösse und der Form der gewünschten Membrane,

und

- die Polymerisation oder Kopolymerisation, respektive dass Erwärmen der Frontplatten auf die Polymerisations- oder Kopolymerisationstemperatur für die notwendige Reaktionsdauer.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das porogene organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus aliphatischen und aromatischen Alkoholen, Karboxylsäureestern, Äthern, Ketonen, Kohlenwasserstoffen, Silikonölen, niedrigmolekularen Polymeren und ihren Gemischen.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das porogene Lösungsmittel in dem Polymerisationsansatz 40 bis 60 Vol. % beträgt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet dass, das Zyklohexanol oder ein Zyklohexanol-Dodekanolgemisch, enthaltend bis zu 20 Vol. % Dodekanol, als porogenes Lösungsmittel, verwendet wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das monovinylische Monomer(en) und das (die) Vernetzungsmittel in dem Polymerisationsansatz in einem Gewichtsverhältnis von 5:95 bis 95:5, angewendet wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Glyzidylmethakrylat als monovinylisches Monomer, in einer Menge von 5 bis 80 Vol.%, bezogen auf das gesamte Volumen der Monomeren und der Vernetzungsmittel, anwesend in dem Polymerisationsansatz, angewendet wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Äthylendimethakrylat als Vernetzungsmittel in einer Menge von 20 bis 95 Vol.%, bezogen auf das gesamte Volumen der Monomeren und der Vernetzungsmittel, anwesend in dem Polymerisationsansatz, angewendet wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die gewonnenen polymeren Membranen chemisch modifiziert sind durch das Einführen von ionogenen, hydrophilen und/oder lyophilen Gruppen, Katalysatoren und/oder Affinanten und/oder anderen aktiven Gruppen oder Molekülen.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Allyl-, Hydroxy-, Amin-, Sulphonat-, Hydrogensulphonat-, Sulfhydrid- und/oder C_{1-18} Alkylgruppen kovalent zu der inneren Oberfläche, gebunden sind.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass ein armierendes Material oder Einlage in den Polymerisationsansatz vor der Polymerisation eingelegt wird.
18. Anwendung der makroporösen polymeren Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 für die Trennung und Fraktionierung von makromolekularen Stoffen, und vorzugsweise von synthetischen Polymeren und Biopolymeren.
19. Verfahren zur Trennung von makromolekularen Stoffen enthaltend die folgenden Stufen:
 - den Durchfluss einer Lösung des zu trennenden makromolekularen Stoffes unter Druck durch die polymere Membrane nach einem der Ansprüche 1 bis 7, mit der Sorption des makromolekularen Stoffes in der Membrane,
 - die Elution mit einem Elutionsmittel, dessen Eigenschaften sich sukzessive oder stufenweise so ändern, dass die einzelnen Komponenten des sorbierten makromolekularen Stoffes eluiert werden,und
 - die Detektion und/oder Sammlung der einzelnen eluierten Komponenten.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass in der Elutionsstufe der pH-Wert, die Ionenstärke, die Temperatur und/oder die Zusammensetzung des Elutionsmittels geändert wird, vorzugsweise nach dem im vorhinein gegebenen Program.
21. Verfahren nach den Ansprüchen 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass eine makroporöse polymere Membrane nach einem der Ansprüche 1 bis 7, plaziert und gesichert wird auf einer Unterlage, welche einen Teil der Wände eines Gefäßes bildet, dass eine Flüssigkeitskammer, versehen mit Mitteln zur Anwendung von Druck und wählbar, auch mit Mitteln für das Mischen oberhalb der Membrane, und einem System zum Sammeln der Flüssigkeit unterhalb der Membrane enthält, die Lösung der makromolekularen Stoffe in die Flüssigkeitskammer gefüllt wird, in der Flüssigkeitskammer Druck angewendet wird und die makromolekularen Komponenten oder Fraktionen eluiert und/oder gesammelt werden.

EP 0 320 023

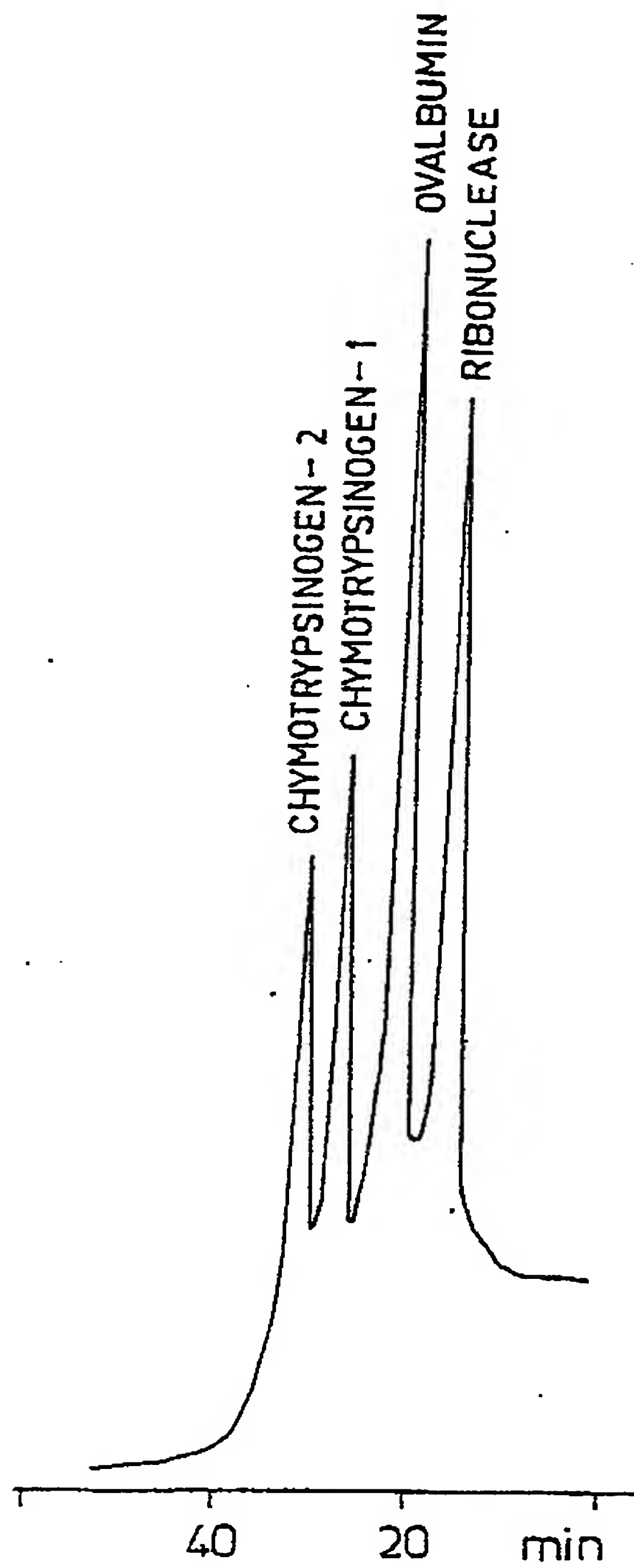


FIG. 1

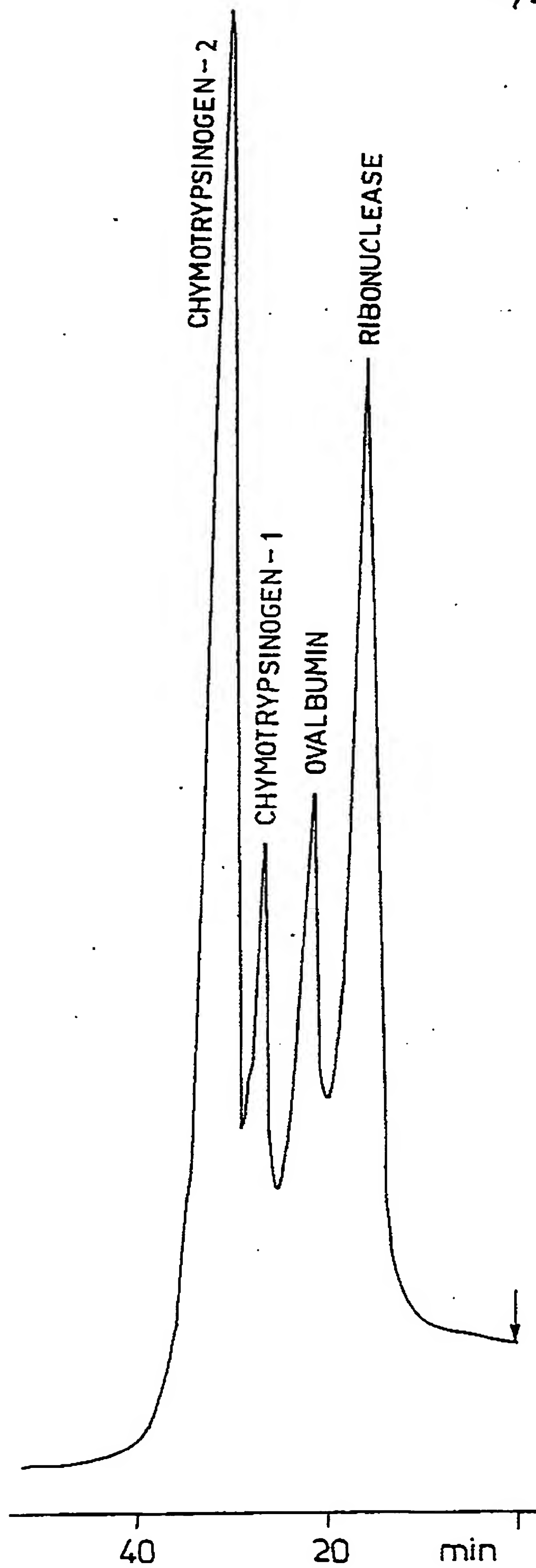


FIG. 2

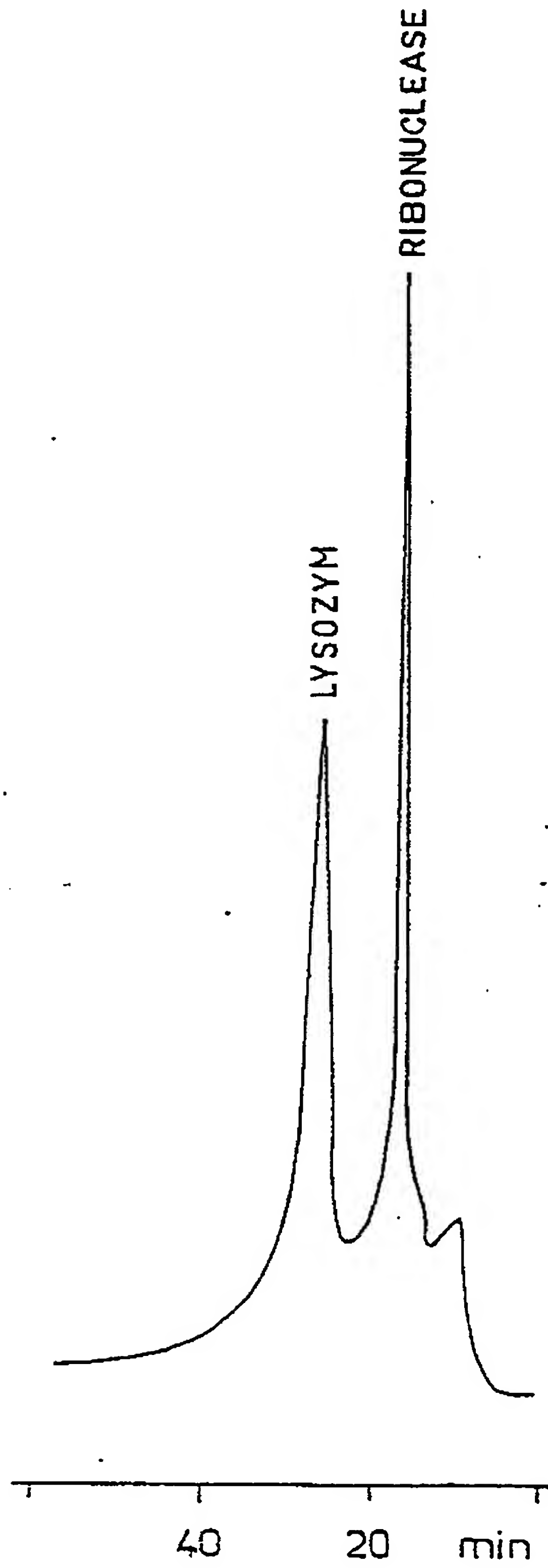


FIG. 3

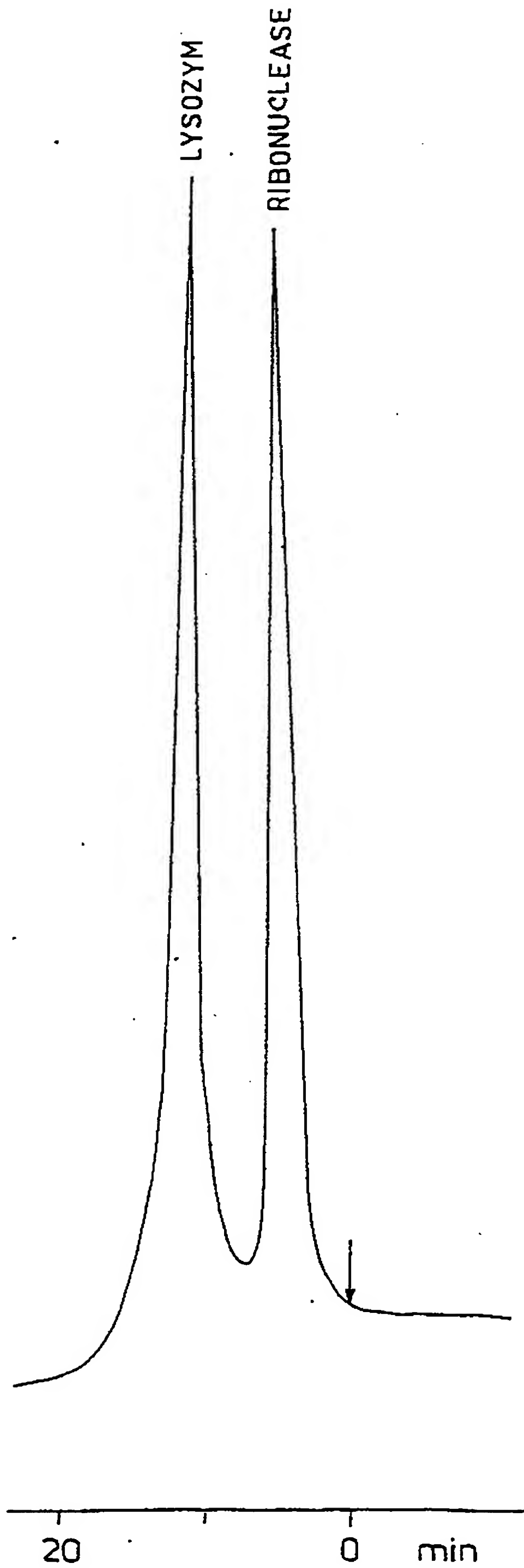


FIG. 4

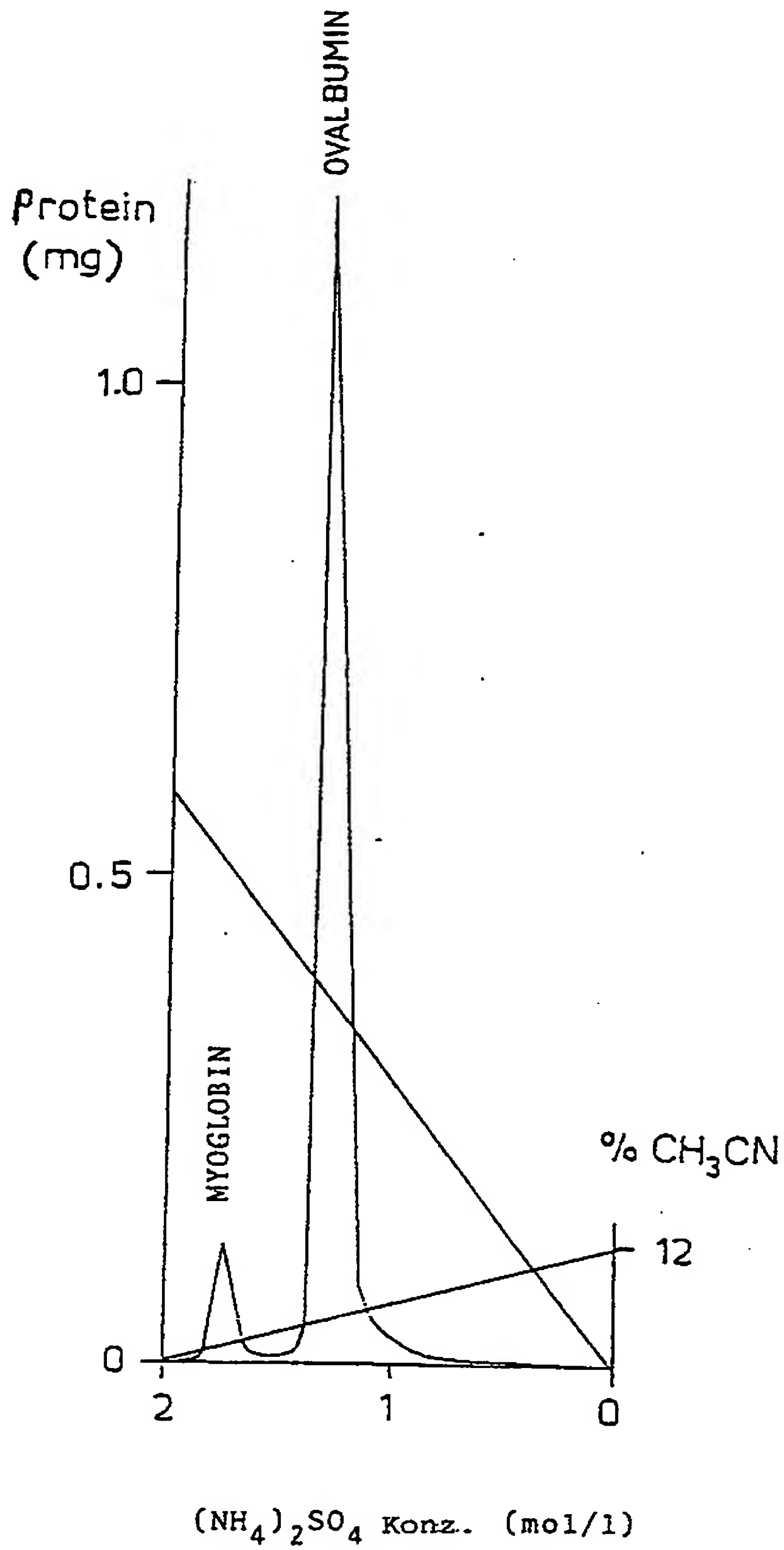


FIG. 5



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑧⑦ EP 0 320 023 B1

⑩ DE 38 51 616 T 2

⑤① Int. Cl.⁶:
B 01 D 15/00
B 01 D 15/08
G 01 N 30/48

| | | |
|----|-------------------------------------------------------|--------------|
| ②① | Deutsches Aktenzeichen: | 38 51 616.0 |
| ⑧⑥ | Europäisches Aktenzeichen: | 88 120 747.6 |
| ⑧⑥ | Europäischer Anmeldetag: | 12. 12. 88 |
| ⑧⑦ | Erstveröffentlichung durch das EPA: | 14. 6. 89 |
| ⑧⑦ | Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: | 21. 9. 94 |
| ④⑦ | Veröffentlichungstag im Patentblatt: | 9. 2. 95 |

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
10.12.87 CS 9034/87 21.10.88 CS 6987/88

⑦③ Patentinhaber:
Československá akademie věd, Prag/Praha, CZ;
Akademija Nauk SSSR, Moskau/Moskva, RU

⑦④ Vertreter:
Beetz, R., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Timpe, W., Dr.-Ing.;
Siegfried, J., Dipl.-Ing.; Schmitt-Fumian, W., Prof.
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Mayr, C.,
Dipl.-Phys.Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 80538 München

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
BE, DE, FR, GB, NL, SE

⑦② Erfinder:
Svec, Frantisek, Dipl.-Ing., Dr.sc., CS-Hrebec, CS;
Bleha, Miroslav, Dipl.-Ing.CSc, CS-Praha-2, CS;
Tennikova, Tatiana Borisovna CSc, SU-Leningrad,
SU; Belenkii, Boris Grigorijevic DrSc, SU-Leningrad,
SU

⑤④ Makroporöse Polymermembranen, ihre Herstellung und Verwendung zur Abtrennung von Polymeren.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 38 51 616 T 2

DE 38 51 616 T 2

EP 0 320 023

Makroporöse polymere Membranen, ihre Herstellung und ihre Anwendung für die Separation von Polymeren

Die Erfindung betrifft makroporöse polymere Membranen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihrer Anwendung für die Separation von Polymeren.

Auch wenn die Separation von Makromolekülen aus ihren Gemischen mit niedrig- oder hochmolekularen Stoffen zur Zeit in der Literatur und der Praxis sehr häufig besprochen wird, und schon grosse Erfolge erzielt wurden, konnten bisher noch manche Probleme nicht gelöst werden. Das Problem einer effektiven Separation eines Produktes aus dem Reaktionsmedium, stellt ein entscheidendes Kriterium für erfolgreiche Methoden in vielen modernen wissenschaftlichen und technischen Disziplinen, wie z. B. der Biotechnologie, dar. In der Regel ist es kein zu grosses Problem eine Methode zur analytischen Identifikation des gesuchten Stoffes zu finden oder die Konzentration zu bestimmen. Schwierigkeiten bringt bisher jedoch die nicht ganz gelöste Frage der präparativen, industriellen Separation mit hoher Effektivität bei einem annehmbaren Arbeits- und Energie-Aufwand, Kapital- und Material-Kosten und maximalen Umweltsschutz.

Von dem Standpunkt der Anwendung ist am wichtigsten die Separation und Isolierung von Biopolymeren. In diese Gruppe der makromolekularen Verbindungen gehören Oligo- und Polypeptide, Proteine, Enzyme, Lektine, Antikörper, Antigene, Nukleinsäuren und Polysaccharide. Die Separation der Biopolymere aus natürlichen Quellen ist ein allgemein bekanntes Problem schon aus dem vorigen Jahrhundert.

Die ersten Reinigungsverfahren beruhten hauptsächlich auf der Fällung z.B. der Proteine, respektive ihrem Aussalzen mit neutralen Salzen, welche auch bei der gleichzeitigen Änderung des pH-Wertes durchgeführt werden können und so eine mehrfache Fraktionierung in einer Stufe ermöglichen. Auch so führte zur

Gewinnung reiner Proteine ein langer Weg, der erst im Jahre 1926 zum Erfolg führte, in dem Sumner die kristalline Urease isolierte.

Parallel wurde auch die chromatographische Methode, (Ber. Deut. Botan. Ges. 24, 316, 1906) entwickelt. Ein bedeutender Grenzstein war jedoch die Arbeit von A. J. P. Martin und R.L. Synge (Biochem. J. 35, 1358, 1941), welche den Begriff der theoretischen Bodens in die Flüssigkeitschromatographie einführte. Es wurde auch angeführt, dass die mit Mikroteilchen gefüllte Kolonnen besonders vorteilhaft für die Separation von Makromolekülen sind, deren Diffusionskoeffiziente sehr klein sind. Da in jener Zeit Mikroteilchen noch nicht entdeckt waren, wurde der Prozess der sehr effektiven Flüssigkeitschromatographie (HPLC) erst zwanzig Jahre später realisiert.

Die Chromatographie der Polymeren wurde erst aufgrund der Erkenntnisse von Peterson und Sober (J. Amer. Chem. Soc. 76, 1711, 1954), dass Proteine auf Diethylaminoethylderivaten der Zellulose adsorbiert und nachher sukzessive mit einer Lösung von steigender Ionenstärke eluiert werden können, entwickelt. Später wurden für denselben Zweck auch andere Zellulosederivate wie z.B. das Karboxymethylderivat, verwendet. Ende der fünfziger Jahre führte die Firma Pharmacia Uppsala in Schweden vernetzte Dextranbeads für die selektive Chromatographie von Proteinen und Nukleinsäuren (DE-B- 1 292 883, GB-B- 974 054) ein, bei welchen die Separation aufgrund der begrenzten Erreichbarkeit der porösen Gelstruktur für verschieden grosse Makromoleküle verläuft. Die kleine mechanische Festigkeit der Gele ermöglichte es jedoch nicht, das Prinzip der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL) zu realisieren.

Zu einer Wendung kam es bei der Fraktionierung von Bazitrazin auf einem, mit Alkylsilanen derivatisierten, mikropartikularen Kiesel (K. Tsuji, J. H. Rotinson, J. Chromatogr. 112, 663, 1976). Mehrere Strukturformen, des genannten Peptides wurden durch die

Methode der so genannten Chromatographie mit umgekehrter Phase (RPLC) auf eine 30 cm langen Kolonne unter der Anwendung einer sauren, ein organisches Lösungsmittel enthaltenden mobilen Phase, getrennt. Kurz darauf erschienen auch Arbeiten, welche die Anwendung von Kiesel auch für die hochwirksame Ausschlusschromatographie (SEC) und Ionenaustauschchromatographie (IELC) der Proteine mit beinahe quantitativer Ausbeute und Beibehaltung der Aktivität, beschrieben. Im Vergleich mit den Gelmaterialien, kann in den angeführten Fällen eine beinahe um zwei Ordnungen höhere Durchflussgeschwindigkeit der mobilen Phase angewendet werden, was die Analysendauer wesentlich verkürzt.

Im allgemeinen, ist die Wechselwirkung der Makromoleküle mit der stationären Phase in der chromatographischen Kolonne verschieden. Das führt dazu, dass sich der Kapazitätsfaktor, für eine isokratische Elution, d.h. die Elution die immer das gleiche Lösungsmittel verwendet, definiert als

$$k' = (t_R - t_0)/t_0,$$

wo t_R die Retentionszeit des gesuchten Stoffes und t_0 die Leervolumenzeit der Kolonne ist, stark ändert bei einer unscheinbaren Änderung der Elutionsmittelzusammensetzung. Bei einer bestimmten Zusammensetzung ist das k' so hoch, dass sich das Makromolekül praktisch in der Kolonne nicht bewegt. Eine kleine Änderung des Lösungsmittels verursacht jedoch eine Herabsetzung des k' beinahe zum Nullwert und das Makromolekül durchläuft die Kolonne, ohne jegliche Wechselwirkung mit der Füllung. Die üblich gemessene Abhängigkeit des $\log k'$ von der Zusammensetzung des Elutionsmittels ist sehr steil, manchmal beinahe vertikal. Daraus geht hervor, dass die Länge der chromatographischen Kolonne in diesem Falle keinen entscheidenden Einfluss auf die Trennungsqualität hat. Es können daher sehr kurze Kolonnen angewendet werden, die nur die unbedingt für die Sorption der getrennten Makromoleküle notwendige Menge des

Sorbentien enthalten, damit die getrennten Stoffe nachgewiesen werden können.

Es hat sich auch gezeigt, dass bei der Chromatographie von Makromolekulan z.B. durch die Methode mit umgekehrter Phase (RPLC), die Verteilungsfunktion proportional

$$D_m^{1/2} d_r^{-1} t_G^{1/2}$$

ist, wo D_m der Diffusionskoeffizient des Soluten, d_r der Durchmesser der Teilchen mit denen die Kolonne gefüllt ist und t_G die Zeit, in der sich die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches ändert (Gradient), sind. Da die erste Grösse die charakteristische Konstante des getrennten Stoffes ist, kann die Trennungsqualität durch eine langsame Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung oder Verkleinerung der Teilchengrösse der Kolonnenfüllung, verbessert werden. Im ersten Falle verlängert sich auch, die für die Trennung des Gemisches notwendige Zeit, im zweiten hingegen, wächst der Druckverlust auf der Kolonne und das Elutionsmittel muss unter einem grossen Druck zugeführt werden, der auch mehrere Einheiten bis Zehner MPa betragen kann.

Die angeführten Umstände zeigen, dass die "scale up" der chromatographischen Separation aus den analytischen Dimensionen oder Labor-Dimensionen ein grosses Problem darstellen kann. Es ist offensichtlich, dass die Anwendung von grossen Kolonnen, mit relativ grossem Durchmesser, auch bei der Anwendung von druckbeständigen Füllungen, Schwierigkeiten bedeuten kann, die sich an den Ergebnissen bemerkbar machen, welche nicht mit den vorhergehenden vergleichbar sind. Oft macht sich die sogenannte Schwanzbildung (tailing) bei den chromatographischen Bänden (Peak) oder ihre Überdeckung bemerkbar. Der Grund dafür kann die verschiedene Geschwindigkeit des Elutionsmittelstromes in verschiedenen Stellen des Querschnittes der Kolonne sein. Um dieses zu vermeiden, muss eine einheitliche Geschwindigkeit der horizontalen Front durch die Kolonne in der Richtung von dem Zufluss des Elutionsmittels bis zu dem Ausfluss aus der Kolonne,

erzielt werden. Dieses Problem wird in der US-A- 3 250 058 diskutiert und durch die, in das Innere der Kolonne montierte Zerschläger, gelöst.

Die Beeinflussung des Flüssigkeitsstromes in der Kolonne ist Gegenstand auch der weiteren Patentschriften (US-A- 3 539 505, JP-B- 73-68 752) und ermöglicht die Trennung in grösserem Masstab, jedoch zum Nachteil für die ursprüngliche Einfachheit. Um die Probleme, verbunden mit der Kompliziertheit der Kolonnenkonstruktion zu umgehen, haben sich manche Autoren direkt auf die eigentliche Füllung der Kolonne (US-A- 3 856 681) oder spezielle Verfahren zur Auffüllung der Kolonne (US-A- 4 211 656) gerichtet. Später hat es sich gezeigt, dass gute Effekte erzielt werden können, wenn die kleinen Sorbent-Teilchen, auf welchen die Trennung zu Stande kommt, in eine in Faserform bestehende, poröse inerte Matrix inkorporiert werden. Diese faserförmige Masse wird dann in eine Kolonne spezieller Konstruktion gefüllt, in welcher es dann zu wesentlich kleineren Druckverlusten und Verwaschen der Zonen kommt (US-A- 4 384 957, 4 512 897, 4 496 461, 4 604 198).

Wie schon oben hingewiesen wurde, ist die überwiegende Mehrheit der Füllungen der chromatographischen Kolonnen für die Trennung von Biopolymeren porös, abgesehen davon, ob es sich um anorganische (Kiesel, Glas) oder organische (Styrol-Divinylbenzol, Akrylat- oder Methakrylatkopolymeren usw.), in der Regel in Form von sphärischen Teilchen, handelt (F.E. Regnier, Chromatographia 24, 241, 1987). Diese Teilchen werden überwiegend durch Suspensionstechnik hergestellt, in letzter Zeit erscheinen auch mehrstufige Dispersionstechniken (seeded polymerization). Nach Beendigung der Polymerisation wird, bis auf Ausnahmen, aus dem Rohprodukt eine enge Grössenfraktion des Sorbents gewonnen, da die Qualität der gefüllten Kolonne, und daher auch ihre Wirksamkeit, stark von der Teilchengrösseverteilung abhängig ist. Die Fraktionierung der Teilchen ist sehr schwierig und der Anteil der, für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPCL), anwendbaren Teilchen

stellt einen sehr kleinen Teil des Rohproduktes dar.

Mit Hinsicht darauf, dass die Teilchen mit einem kleinen Durchmesser (5 - 10 μ m) angewendet werden, müssen auch die organischen Sorbente genügend mechanisch fest sein, was eine relativ hohe Konzentration des Vernetzungsmittels in dem Polymerisationsansatz, voraussetzt. Dabei wird die gleichzeitig existierende Forderung der Porosität durch die Synthese von makroporösen Teilchen gelöst, z.B. Teilchen, welche sich durch eine Porosität sowohl im trockenen Zustand, als auch in thermodynamisch schlechten Lösungsmitteln kennzeichnen CS - B-168 262, GB - B - 1 512 462, CA -A - 1 049 194). Vom morphologischen Gesichtspunkt aus, sind die makroporösen Polymere durch die so genannte globulare Struktur charakterisiert, dass heisst, dass die Teilchen aus gemeinsam verbundenen submikroskopischen sphärischen Gebilden, so genannten Globulen, bestehen. Die spezifische Oberfläche der makroporösen Polymeren ist dann eigentlich die Oberfläche dieser Globulen und die interstizialen Räume zwischen ihnen sind die Poren (siehe z.B. Z. Pelzbauer und., Kol., J. Chromatogr. 171, 101, 1979). Die globulare Struktur der porösen Teilchen erinnert einigermaßen an einen, mit kleinen auch sphärischen Globulen, gefüllten sphärischen Körper. Diese Vorstellung ist nicht weit von den Verhältnissen, die im Inneren einer gefüllten chromatographischen Kolonne bestehen, die jedoch die Form eines Zylinders hat. Wenn aber eine Kolonne mit Teilchen die, die globularen Dimensionen (0,1 - 0,4 μ m) haben, gefüllt würde wäre die Chance für die chromatographische Separation nur sehr gering, da der notwendige Druck ganz unreal hoch wäre. Deshalb werden niedrigere, aber breite Kolonnen verwendet. Diese Form der niedrigen Schichte mit einer relativ grossen Fläche erinnert eine Membrane.

Membranen für die Elektrodialyse, die nur eine, aus einem makroporösen Polymeren gebildete Oberflächenschichte haben, sind beschrieben z.B. in der US-A- 3 926 864. Nach der Modifikation mit ionogenen Gruppen, hat so eine Oberfläche ausgeprägte

"antifouling" Eigenschaften. Da jedoch auch gute Elektrodialysierungseigenschaften erzielt werden müssen, wird die Polymerisation so geführt, dass der innere Teil der Membrane mikroporös (gelartig) ist. Aus diesem Grunde, können diese Membranen nicht für die Separation von Polymeren verwendet werden. Sie eignen sich jedoch für das Entsalzen von Wasser, die Entfernung von Ionen usw.

Es sind auch Platten für die Dünnschichtchromatographie bekannt, bei welchen jedoch der Sorbent in einer Schichte aufgetragen und auf eine feste, nichtporöse Unterlage (Glass, Metall), deponiert ist. Für das eigentliche Trennverfahren, welches gewisse Ähnlichkeit mit der chromatographischen Separation umfasst, wird die Schichte in tangentialer Richtung d.h. in der Länge, die mehrmal die Teilchengrösse des Sorbenten überragt, ausgenützt. Ein weiterer Nachteil der dünnen Schichten, die geschüttet oder verleimt sind, ist ihre kleine Festigkeit gegen mechanische Beschädigung. Für die präparative Arbeit kann die Dünnschichtchromatographie nur sehr schwer verwendet werden.

Die Übersicht des Standes der Technik dokumentiert ganz klar, dass bisher keine zuverlässige und einfache Methode für die Separation von Polymeren in grösserem Massstab, vorhanden ist. Deshalb liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine allgemein neue Lösung zu finden und makroporöse polymere Membranen, geeignet vor allem für die Trennung von Polymeren, ein Verfahren zur Herstellung dieser Membranen und ihrer Anwendung, inklusive einer Einrichtung für die chromatographische Separation aufgrund der makroporösen polymeren Membranen, anzugeben.

Die oben angeführte Aufgabe wird gemäss der unabhängigen Ansprüche gelöst. Die zugehörigen Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausführungen der Erfindungskonzeption.

Die makroporösen polymeren Membranen nach der vorliegenden Erfindung, welche vorzugsweise für die Trennung von

makromolekularen Stoffen vorgesehen sind
-bestehen aus einem vernetzten Polymer oder Kopolymer auf der Basis von mono- oder mehr-vinylischen Monomeren ausgewählt aus

Acrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methacrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonat, vorzugsweise Glyzidylitakonat,
Vinylpyridin,
N-Vinylpyrrolidon,
Vinylacetat,
Glyzidylvinylether,
Glyzidylvinyladipat, und
Hydroxystyrol

und einem oder mehreren Vernetzungsmitteln ausgewählt aus
Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat
Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylendimethakrylat,
Hydroxalkylendiakrylaten, Hydroxyalkylendimethacrylaten,
Divinylpyridin, Divinylbenzol,

- und haben eine globulare Mikrostruktur, in welcher die globularen Gebilde eine Grösse von 0,05 bis 0,5 μ m haben, miteinander gegenseitig durch kovalente Bindungen gebunden sind, und zwischen den globularen Gebilden kommunizierende freie Räume sind.

Die makroporösen Membrane nach der vorliegenden Erfindung haben mit Vorteil eine gesamte Dicke im Querschnitt von 0,2 bis 15 mm und die spezifische Oberfläche, messbar auch im trockenen Zustand, beträgt den Wert von bis zu 400 m^2/g .

Das Massenverhältnis des(r) monovinylischen Monomer(n) zu dem(n) Vernetzungsmitteln liegt mit Vorteil in dem Bereich von 5:95 bis 95:5.

Die Membranen können, zur Erhöhung der mechanischen Festigkeit

ein Armierungsmaterial oder Einlage, mit Vorteil im dem ganzen Querschnitt, enthalten.

Als monovinylisches Monomer wird mit Vorteil, das Glyzidylmethakrylat, in einer Menge von 5 bis 80 Vol %, bezogen auf das gesamte Volumen der Monomeren, einschliesslich des(r) Vernetzungsmittel in dem Polymerisationsansatz, angewendet, während die restlichen 20 bis 95 Vol % das Vernetzungsmittel und vorzugsweise ein divinylisches Monomer, mit Vorteil das Äthylendimethakrylat bildet. Damit ist evident, dass ein beliebiges Gemisch der beiden Typen von Monomeren verwendet werden kann und auf diese Weise die Porosität der entstehenden Membrane variiert werden kann. Geeignete Vernetzungsmittel können gewählt werden aus der Gruppe der Diakrylate und Dimethakrylate, welche ihre vinylischen Gruppen durch Esterbindungen mit Ketten verschiedener Länge, gegebenenfalls verschiedener Hydrophilität, verbunden haben.

Die erfindungsmässigen Membranen werden vorzugsweise hergestellt durch ein Verfahren, dass die folgenden Stufen enthält:

- Einbringen eines Monomerengemisches von mono- oder mehr-vinylischen Monomeren ausgewählt aus den

Akrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methakrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonaten, vorzugsweise Glyzidylitakonate,
Vinylpyridin,
N-vinylpyrrolidon
Vinylazetat,
Glyzidylvinylether,
Glyzidylvinyladipat, und
Hydroxystyrol,

und

einem oder mehreren Vernetzungsmitteln ausgewählt aus

Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat
Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylendimethakrylat,
Hydroxalkylendiakrylaten, Hydroxyalkylendimethakrylaten,
Divinylpyridin und Divinylbenzol,

und einem Polymerisationsinitiators, mit Vorteil, eines
radikalischen Initiators,

aufgelöst in einem porogenen inerten organischen Lösungsmittel in
eine Form, gebildet durch zwei parallele temperierte Frontplatten
und eine Distanzeinlage, deren Stärke der Dicke der Membrane
entspricht und die so angepasst ist, dass sie im
dichtschiessenden Kontakt mit den Frontplatten ist, die Grösse
und Form des inneren Raumes der Form, definiert durch die
Frontplatten und die Distanzeinlage, angepasst der Grösse und
Form der gewünschten Membrane

und

- Polymerisation bzw. Kopolymerisation, durch das Erwärmen der
Frontplatten auf die Polymerisations- oder
Kopolymerisationstemperatur für die notwendige Reaktionsdauer.

Die Polymerisation des Gemisches in der Form wird üblich durch
Erwärmen auf eine Temperatur von bis zu 80°C für die Dauer von
≤ 24 Stunden durchgeführt, wobei im Verlaufe der Polymerisation,
durch eine geeignete Kombination des Monomeren, des
Vernetzungsmittels und des inerten porogenen Lösungsmittels
Globulen entstehen, welche schliesslich mit der wachsenden
Konversion ihr Volumen vergrössern bis sie sich gegenseitig
berühren und es zu ihrer Verbindung kommt, wodurch die Membrane
die notwendige mechanische Festigkeit gewinnt.

Für die Initiation der Radikalpolymerisation wird das
Azobisisobutyronitril, mit Vorteil, in einer Menge von 0,05 bis
2 Gew %, bezogen auf das gesamte Monomergewicht, verwendet; es
können auch andere radikalische Initiatoren, ausgewählt z.B. aus

der Gruppe bestehend aus Azoverbindungen, Peroxiden, Hydroperoxiden, Redoxsystemen und der gleichen, verwendet werden.

Eine wichtige Komponente des Polymerisationssystems ist das porogene Lösungsmittel, dessen Anteil im Polymerisationsansatz, mit Vorteil, 40 bis 60 Vol. %, beträgt. Vorzugsweise wird das Zyklohexanol oder seine Gemische mit bis zu 20 Vol. % Dodekanol angewendet. Selbstverständlich können auch andere porogene Mittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus aliphatischen oder aromatischen Alkoholen, Estern, Ethern, Ketonen, Kohlenwasserstoffen, Silikonöl, niedrigmolekularen Polymeren und weiteren, verwendet werden.

Die Polymeren porösen Membranen nach der vorliegenden Erfindung, hergestellt aus reaktiven Monomeren, kann man noch weiter modifizieren und so bedeutend die Palette ihrer Eigenschaften erweitern. Auf diese Weise kann z. B. die Hydrophilität oder Hydrophobität erhöht werden, es können ionogene Gruppen eingeführt werden, Katalysatoren, Affinante oder andere aktive Gruppen oder Moleküle gebunden und immobilisiert werden.

Durch eine chemische Modifikation können auf der inneren Oberfläche der Membrane Gruppen, wie z.B. die Allyl-, Amino-, Hydrogensulfat-, Hydroxyl-, Sulfhydryl- oder Alkylgruppen mit einer Kettenlänge von bis zu 18 Kohlenstoffatomen, kovalent gebunden werden.

Ein grundsätzliches Wesen der vorliegenden Erfindung ist auch das Verfahren zur Anwendung der oben beschriebenen erfindungsgemässen Membranen, vorzugsweise für die Trennung und Fraktionierung von makromolekularen Stoffen und vorzugsweise von synthetischen Polymeren und Biopolymeren.

Das Wesen der Separation von makromolekularen Stoffen auf der Basis der erfindungsmässigen makroporösen Membranen ist gekennzeichnet, durch den Durchfluss einer Lösung des

makromolekularen Stoffes, der getrennt werden soll, unter Druck durch eine makroporöse polymere Membrane nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und 20, mit der Sorption der makromolekularen Stoffe in der Membrane, die Elution mit einem Elutionsmittel, dessen Eigenschaften sukzessive oder stufenweise so geändert werden, dass die sorbierten makromolekularen Stoffe eluiert werden, und die Detektion und/oder Sammlung der einzelnen eluierten Komponenten.

In der Elutionsstufe werden der pH-Wert, die Ionenstärke, die Temperatur und/oder die Zusammensetzung des Elutionsmittels geändert, mit Vorteil nach einem in vorhinein gegebenen Programm.

Nach der bevorzugten Ausführungsform der Erfindungskonzeption wird eine erfindungsmässige makroporöse polymere Membrane, plaziert und gesichert auf einer Unterlage, welche einen Teil der Wände eines Gefässes bildet, dass eine Flüssigkeitskammer, versehen mit Mitteln zur Anwendung von Druck und wahlweise, auch Mitteln für das Mischen oberhalb der Membrane, und ein System zum sammeln der Flüssigkeit unterhalb der Membrane, welches angeschlossen ist an ein System für die Detektion und/oder Sammlung der Flüssigkeit, enthält, nachher wird die Lösung des makromolekularen Stoffes in die Flüssigkeitskammer gefüllt, die Flüssigkeitskammer unter Druck gesetzt und die makromolekularen Komponenten oder Fraktionen eluiert und/oder gesammelt.

Der übliche Druck, während das Polymer (Polymere) in der Membrane sorbiert wird, ist ≤ 1 MPa. Das Lösungsmittel, in welchem die Polymere gelöst sind, wird in die Kammer mit einer Pumpe zugeführt und nachher werden, nach einem gegebenem Programm, die Eigenschaften des Lösungsmittels so geändert, dass sich die einzelnen Komponenten des sorbierten Polymers sukzessive wieder lösen und aus der Membrane eluiert und dadurch eigentlich getrennt werden. Der Verlauf des Trennungsverfahrens wird entweder mit einer geeigneten Einrichtung nur detegiert und die Zusammensetzung des Polymeren oder des Polymerengemisches wird

qualitativ oder quantitativ ausgewertet oder die einzelnen Fraktionen werden aufgenommen und das Produkt bilden dann die einzelnen Komponenten des getrennten Gemisches als Individuum (präparative Separation).

Die programmierten Änderungen der Lösungsmiteleigenschaften, welche die sukzessive Lösung der einzelnen Bestandteile des Gemisches (Gradient) verursachen, können den pH-Wert, die Ionenstärke, den Gehalt des organischen Lösungsmittels, die Temperatur und andere veränderliche Grössen, betreffen.

Die makroporösen polymeren Membranen und das Verfahren zur Trennung von Polymeren und insbesondere Biopolymeren nach der vorliegenden Erfindung haben eine Reihe von Vorteilen gegenüber dem Stand der Technik. Vor allem ist die Herstellung der Membranen sehr einfach und ist hinsichtlich der Dimensionen nicht beschränkt. Die Membranen haben eine genügende mechanische Beständigkeit und Widerstandsfähigkeit gegen physikalische und chemische Einflüsse. Dabei kann, im Falle es notwendig ist, die mechanische Festigkeit noch durch das Einbauen (Inkorporieren) eines armierenden Materiales oder einer Einlage schon im Verlauf der Polymerisation erhöht werden. Da die Membranen reaktive Gruppen enthalten können sie leicht chemisch modifiziert werden und auf ihre innere Oberfläche können funktionelle Gruppen eingeführt werden, welche dann ihre Eigenschaften ändern und dadurch sehr bedeutend die Anwendungsmöglichkeiten erweitern.

Zum Beispiel, die Trennung der Biopolymere, verläuft dann, gegenüber den bekannten Verfahren, sehr schnell bei einer höheren Belastung der Masseneinheit des Trennungselementes im Vergleich mit der Belastung, welche bei den chromatographischen Kolonnen, möglich ist. Dabei ist der Druck, der notwendig ist, um den geforderten Durchfluss zu erzielen, um ein bis zwei Grössenordnungen niedriger als bei den Kolonnenmethoden von vergleichbarem Wirkungsgrad. Ein grundsätzlicher Vorteil der Membrane und des Verfahrens ihrer Anwendung nach der vorliegenden

Erfindung ist jedoch in der Möglichkeit, theoretisch unbegrenzte Flächen zu verwenden, auf denen die Polymerentrennung verläuft, wodurch die Realisierung der Separation individueller makromolekularer Stoffe aus Gemischen in einem, bis zu industriellen Masstab, ermöglicht ist. Dabei muss die notwendige Membrane nicht nur durch eine Membrane und eine Kammer gewonnen werden, sondern es ist auch möglich, die notwendige Anzahl kleinerer Membranen und Kammern in Blöcke zu kombinieren, die dann die geforderte gesamte Membranenfläche haben.

Die Erfindung ist weiter an Hand von Beispielen erläutert.

Beispiel 1

Eine Form bestehend aus zwei Metallplatten, in denen kommunizierende Kanäle ausgebohrt sind und einer Distanzeinlage mit einer Dicke von 1,2 mm und quadratischer Form aus Silikonkautschuk, in welcher eine quadratische Öffnung mit der Seitenlänge von 8 cm und eine Öffnung, die das Füllen der Form von aussen ermöglicht, ausgeschnitten ist, wurde mit dem Polymerisationsgemisch, bestehend aus 0,6 g N-Vinylpyrrolidon, 11,4 g Äthylendiacrylat, 8,2 g 2-Butanon und 0,15 Azobisisobutyronitril (Polymerisationsinitiator), gefüllt. In die Form wurde in der Dauer von 8 Stunden Wasser mit der Temperatur von 80°C zugeführt. Nach Beendigung der Polymerisation wurde die Form auseinandergenommen und die hergestellte Membrane mit einer spezifischen Oberfläche von 8,4 m²/g, war fertig für die Anwendung. Die Grösse der einzelnen Globulen, bestimmt durch Elektronenmikroskopie, betrug 0,48 µm.

Beispiel 2

In die gleiche Form wie im Beispiel 1 wurde ein Gemisch bestehend aus 0,6 g Glycidylmethacrylat, 11,4 g Äthylendimethacrylat, 0,12 g des Initiators und 16,2 g Cyclohexanol eingetragen und unter den gleichen Bedingungen polymerisiert. Die hergestellte Membrane hatte eine spezifischen Oberfläche von 139 m²/g; die globularen Teilchen hatten einen Durchmesser von 0,05 µm.

Beispiel 3

In die Form, deren Distanzeinlage eine Dicke von 15 mm hatte, wurde ein Gemisch, bestehend aus 12 ml 2-Hydroxyethylacrylat, 12 ml 2-Hydroxypropylendiacrylat, 0,24 g Azobisisobutyronitril, 32,4 ml Zyklohexanol und 3,6 ml Dodekanol, eingetragen. Die Polymerisation verlief 3 Stunden bei einer Temperatur von 60°C und nachher 5 Stunden bei 80°C. Die gewonnene polymere Platte hatte eine spezifische Oberfläche von 38 m²/g, die monodispersen Globulen hatten einen Durchmesser von 0,12 µm.

Beispiel 4

In eine Form, deren Distanzeinlage mit der Dicke von 3 mm eine kreisartige Öffnung mit dem Radius von 4 cm hatte, wurde ein Gemisch, bestehend aus 4,8 g 4-Hydroxystyrol, 6,2 g 2,3-Dihydroxybutylendimethakrylat, 0,15 g Azobisisobutyronitril und 12,8 g Methylbenzoat, eingetragen. Die Polymerisation verlief bei einer Temperatur von 80°C in der Dauer von 24 Stunden. Das Endprodukt, in der Form einer Scheibe mit einem Durchmesser von 8 cm, hatte eine spezifische Oberfläche von 12,2 m²/g. Die Globulen hatten eine Grösse von 0,32 µm.

Beispiel 5

In die gleiche Form, wie im Beispiel 4, wurde die Lösung von 7,2 ml Glycidylmethacrylat, 4,8 ml Äthylendimethacrylat und 0,12 g Azobisisobutyronitril in einem Gemisch bestehend aus 16,2 ml Zyklohexanol und 1,8 ml Dodekanol, eingetragen. Nach 8 stündiger Polymerisation bei einer Temperatur von 70°C wurde eine Membrane mit spezifischer Oberfläche von 43,3 m²/g gewonnen, welche aus Globulen, mit einer Grösse von 0,16 µm, bestand.

Beispiel 6

In die Form mit einer Distanzeinlage, die eine Dicke von 3 mm hatte, wurde zuerst ein Gewebe aus Polyesterfasern mit der Maschengrösse von bis zu 300 µm eingelegt. Die Form, deren innerer Teil die quadratische Form mit einer Seitenlänge von 60 cm hatte, wurde mit einem Gemisch, bestehend aus 19 %

2-Vinylpyridin, 19 % 2,4-Divinylpyridin, 2 %
Azobisisobutyronitril und 60 % Zyklohexanol, gefüllt. Die
Polymerisation verlief 18 Stunden bei einer Temperatur von 80°C
und das Endprodukt hatte eine spezifische Oberfläche von 18,9
m²/g.

Beispiel 7

Die Membrane, hergestellt nach Beispiel 2, wurde in eine 1 Mol/l
wässrige Lösung von Kaliumhydroxid getaucht und bei einer
Temperatur von 60°C 18 Stunden stehengelassen. Nach dem Waschen
mit einer 0,5 Mol/l Chlorwasserstoffsäurelösung und Wasser
enthielt die Membrane 1,4 mMol/g Karboxylgruppen.

Beispiel 8

Eine, nach dem Beispiel 5 hergestellte Membrane wurde 3 Stunden
in einer 0,5 Mol/l Lösung der Schwefelsäure gewärmt. Die
hydrolytische Reaktion führt zur Spaltung aller Epoxidgruppen zu
vizinalen Hydroxylgruppen und dadurch zur Erhöhung der
Hydrophilität der Membrane.

Beispiel 9

Eine, nach Beispiel 5 hergestellte Membrane, wurde mit 50 %
wässriger Trimethylammoniumchloridlösung vermischt und für die
Dauer von 10 Stunden auf 80°C gewärmt. Nach dem Waschen mit einer
0,5 Mol/l wässrigen Natriumhydroxydlösung und Wasser wurden im
Produkt durch Titration 1,93 mMol/g quartärer Ammoniumgruppen
gefunden. Das Produkt enthielt nach elementar Analyse 2,70 %
Stickstoff.

Beispiel 10

Eine, nach Beispiel 8 hergestellte Membrane wurde mit einer 20
% Gew. Lösung des Hexadekansäurechlorids in Benzol vermischt.
Nach 6 stündigem Erwärmen auf 60°C, dem darauffolgendem Waschen
des Produktes mit Benzol, Methanol, Äther und Trocknen, hat sich
die Masse gegenüber dem Anfangswert um 4,2 % erhöht was, einer

32 % Konversion der ursprünglich gegenwärtigen Epoxigruppen entspricht.

Beispiel 11

Eine Form, bestehend aus zwei Metallplatten, in denen kommunizierende Kanäle ausgebohrt sind und einer Distanzeinlage mit einer Dicke von 1,2 mm und quadratischer Form aus Silikonkautschuk, in welcher eine quadratische Öffnung mit der Seitenlänge von 8 cm und eine Öffnung, die das Füllen der Form von aussen ermöglicht, ausgeschnitten ist, wie in Beispiel 1, wurde mit dem Polymerisationsgemisch bestehend aus 6 ml Glycidylmethacrylat, 6 ml Äthylendimethacrylat, 0,12 g Azobisisobutyronitril, 16,2 ml Zyklohexanol und 1,8 ml Dodekanol gefüllt. In die Kanälchen wurde während der Dauer von 8 Stunden 70°C warmes Wasser zugeführt. Nach Beendigung der Polymerisation wurde die Form abgekühlt und auseinander genommen. Die Platte der makroporösen Membrane wurde sorgfältig mit Alkohol, Wasser und wieder Alkohol gewaschen und trocknen gelassen. Mit einer Stanze wurde aus der quadratischen Platte eine kreisförmige Scheibe mit dem Durchmesser von 20 mm (Oberfläche cca 300 mm²) ausgestanzt. Die spezifische Oberfläche der Membrane betrug im trockenen Zustand 62 m²/g.

Beispiele 12 bis 18

In eine, in Beispiel 11 beschriebene Form, wird ein Gemisch, dessen Zusammensetzung in der Tabelle 1 angeführt ist, gefüllt; das Gemisch wurde auf die gleiche Weise wie in Beispiel 11 polymerisiert und verarbeitet.

Tabelle 1

Zusammensetzung des Polymerisationsgemisches für die Herstellung von makroporösen polymeren Membranen und deren spezifische Oberfläche.

| Beispiel Nr. | GMA (ml) | EDMA (ml) | AIBN (g) | ZyOH (ml) | DoOH (ml) | S _g (m ² /g) |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---------------------------------------|
| 12 | 4,8 | 7,2 | 0,12 | 18 | 0 | 80 |
| 13 | 7,2 | 4,8 | 0,12 | 16,2 | 1,8 | 45 |
| 14 | 9,6 | 2,4 | 0,12 | 17,1 | 0,9 | 160 |
| 15 | 0,6 | 11,4 | 0,12 | 17,1 | 0,9 | 260 |
| 16 | 7,2 | 4,8 | 0,12 | 18 | 0 | 53 |
| 17 | 0,6 | 11,4 | 0,06 | 18 | 0 | 250 |
| 18 | 7,2 | 4,8 | 0,24 | 14,4 | 3,6 | 35 |

GMA = Glycidylmethacrylat

EDMA = Äthylendimethacrylat

AIBN = Azobisisobutyronitril

ZyOH = Zyclohexanol

DoOH = Dodekanol

S_g = spezifische Oberfläche gemessen in trockenem Zustand durch
die dynamische Methode der thermischen Desorption von

Stickstoff

Beispiel 19

Kreisförmige Scheiben aus der, nach Beispiel 13 hergestellten, makroporösen Membrane wurden 24 Stunden in einer 0,01 Mol/l Lösung von NaOH (Natriumhydroxid) in Butanol getaucht gelassen. Nach Beendigung der Reaktion wurden die Scheiben mit Ethanol und

Wasser gewaschen und im feuchten Zustand für die weitere Anwendung gelagert.

Beispiel 20 und 21

Auf die gleiche Weise, wie in dem Beispiel 19, wurde die Modifikation der Epoxidgruppen der Membrane mit Oktanol oder Dodekanol durchgeführt. Im letzteren Falle wurde die Modifikation bei einer Temperatur von 65°C durchgeführt.

Beispiel 22

Die kreisförmigen Membranescheiben, mit einem Durchmesser von 10 mm, ausgestanzt aus der Membrane definiert in Beispiel 16, wurden für 6 Stunden in eine kommerzielle 25 % Ammoniaklösung in Wasser getaucht und unter Rückflusskühler auf die Temperatur von 80°C erwärmt. Dann wurden die Membranen mit Wasser gewaschen bis zum entschwinden der Reaktion auf Ammoniak. Die Elementaranalyse bewies die Gegenwart von 1,8 mMol/g von Aminogruppen im modifizierten Polymer.

Beispiele 23 bis 30

Die, aus einer durch das Verfahren nach Beispiel 11 hergestellte Membrane, ausgestanzten Scheiben wurden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 22 durch die Reaktion mit reinem Amin oder einer wässrigen Lösung in einem Kolben oder einer zugeschmolzenen Ampulle, modifiziert. Die Reaktionsbedingungen und der Gehalt der Gruppen, die an der polymeren Membrane gebunden sind, ist in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Reaktionsbedingungen der Modifikation der polymeren Membranen und Gehalt der gebundenen Gruppen im Produkt.

| Beispiel | Amin | Konzentration der Lösung in | Reaktions- dauer | Tempe- ratur | Gehalt der |
|----------------------------------------------------------|------|--------------------------------|---------------------|-----------------|---------------|
| Nr. H ₂ O Gruppen (% Gew.) (St) (°C) (mMol/g) | | | | | |

| | | | | | |
|----|---------------------|-----|----|----|-----|
| 23 | Dimethyl- | 100 | 3 | 60 | 2,0 |
| 24 | 2-Hydroxyethyl- | 100 | 6 | 70 | 2,2 |
| 25 | Bis-2-hydroxyethyl- | 100 | 6 | 70 | 2,1 |
| 26 | Oktyl- | 100 | 12 | 70 | 0,4 |
| 27 | Ehtyl- | 50 | 6 | 80 | 1,6 |
| 28 | Ethylendi- | 50 | 10 | 80 | 1,7 |
| 29 | Trimethyl- HCl | 50 | 24 | 80 | 2,2 |
| 30 | Tributylamin | 100 | 24 | 80 | 0,1 |

Beispiel 31

Kreisförmige Scheiben ausgestanzt aus der, nach Beispiel 12, hergestellten polymeren makroporösen Membrane, wurden für 6 Stunden in die 0,01 Mol/l Schwefelsäure getaucht und auf 80°C erwärmt. Nach dem Durchwaschen bis zum Entschwinden der sauren Reaktion wurden die Scheiben in eine Lösung von 10,2 g NaOH (Natriumhydroxid) in 36 ml Wasser getaucht und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren der Flüssigkeit oberhalb der Membranen, wurden tropfenweise 24 g Propansulton, zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch langsam auf 35°C erwärmt und die Reaktion wurde weitere 3 Stunden fortgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Scheiben wurden mit Wasser, 0,5 Mol/l HCl und wieder mit Wasser bis zum Entschwinden der sauren Reaktion gewaschen. Auf diese Weise wurden auf der Oberfläche der polymeren Membrane Sulfogruppen, in einer Menge von 0,85 mmol/g, gewonnen.

Beispiel 32

Eine rechteckige Platte, mit den Abmessungen 10 x 5 cm, gewonnen aus einer Platte hergestellt auf die gleiche Weise wie im Beispiel 12, deren Epoxidgruppen mit einer Schwefelsäurelösung auf das vizinale Dihydroxyderivat auf die gleiche Weise wie im Beispiel 31 hydrolysiert wurden, wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die trockene Platte wurde für 5 Stunden in ein Gemisch von Allylglycidylether-Dioxan (1 : 1 Vol/Vol) mit dem

Gehalt von 0,3 % Vol. Bortrifluoridetherat getaucht und auf 50°C erwärmt. Die aufgepfropften Allylgruppen wurden mit 30 % Kaliumthiosulfatlösung in Wasser 24 Stunden bei Raumtemperatur modifiziert, wobei durch das Gemisch, jede 10 Minuten für die Dauer von 10 Minuten, Sauerstoff aus einer Bombe durchgeblasen wurde. Nach dem Durchwaschen mit Wasser, 0,4 Mol/l HCl und wieder mit Wasser, enthielt die Membrane 0,37 mMol/g Sulfonatgruppen bestimmt durch azidobasische Titration.

Beispiel 33

Eine kreisförmige Scheibe mit dem Durchmesser von 20 cm, herausgeschnitten aus einer quadratischen Platte mit einer Seitenlänge von 25 cm und einer Dicke von 3 mm, wurde in eine Glasschale getaucht, die 100 ml 1,2-Dichlorethan enthielt, und 20 Stunden stehengelassen. Nachher wurde bei Labortemperatur unter Rühren, dass durch die Neigung der Glasschale bewirkt wurde, allmählich 45 ml Schwefeltrioxydmonohydrat, hinzugefügt. Nach 1-stündiger Reaktion wurde die Membrane herausgenommen und mit Ethanol und Wasser gewaschen. Die azidobasische Titration der Probe ergab, dass die Membrane 1,59 mMol/g Hydrogensulfatgruppen enthielt.

Beispiel 34

Kreisförmige Scheiben, mit einem Durchmesser von 30 mm, ausgestanzt aus einer Platte die nach Beispiel 14 hergestellt wurde, wurden mit einer 10 % Lösung von Natriumsulfid in Wasser vermischt. Das Gemisch wurde bei einer Temperatur von 25°C für die Dauer von 12 Stunden leicht geschüttelt. Die Scheiben wurden mit Wasser bis zum Entschwinden des Schwefelwassersstoffgeruches gewaschen. Das modifizierte Polymer enthielt 0,5 % mMol/g Sulphhydrylgruppen (Hydrogensulfidgruppen).

Beispiel 35

Eine Scheibe, mit dem Durchmesser von cca 1 cm, welche aus einer Membrane mit der Dicke von 1 mm, hergestellt nach Beispiel 19, wurde so auf den Boden eines Gefäßes mit kreisförmigem

Querschnitt und einem Volumen von cca 1 ml gelegt, dass bei dem Füllen des Gefässes mit der Flüssigkeit, der Durchfluss nur durch die Membrane zu Stande kam. Der Inhalt des Gefässes wurde mit einem Propellerrührer gerührt. Das Elutionsmittel wurde in das Gefäss mit einer Pumpe nach dem, in vorhinein bestimmten Gradient, zugeführt. Unter der Membrane, die auf einer Fläche angebracht war, welche mit einem System von Sammelkanälen versehen war, welches den vollkommenden und gleichmässigen Abfluss des Eluates von jedem Platz der Membrane sicherte, war auch mit der zentralen kapilaren Abflussöffnung versehen, aus welcher das Eluat (oder ein Teil davon) zum Detektor geleitet wurde und nachher, gegebenenfalls zur Gewinnung der getrennten Stoffe, gesammelt werden konnte. In das Gefäss wurde eine Lösung von 0,1 mg Ribonuklease, 0,1 mg Ovalbumin und 0,1 mg Chymotrypsinogen in 0,02 Mol/l Phosphatpuffer mit dem pH Wert von 6,8, in welchem Ammoniumsulfat, dessen Konzentration 2 Mol/l betrug, aufgelöst wurde, vorgelegt. Unter Rühren wurde in das Gefäss der gleiche Puffer, welcher Ammoniumsulfat in herabsteigender Menge enthielt, unter dem Druck von 0,1 MPa mit der Geschwindigkeit von 0,5 ml/min, zugeführt. Der Stand bei welchem das Elutionsmittel 1 % der ursprüngliche Menge von Ammoniumsulfat enthielt, wurde in 35 Minuten erreicht. Dass, aus dem Gefäss fliessende Eluat, wurde in den Gilson UV Detektor geleitet. Die entsprechende Detektor Reaktion (Chromatogramm) ist auf der Abb 1 veranschaulicht. Alle ursprünglich adsorbierten Proteine, wurden mit 100 % Ausbeute aus der Membrane eluiert.

Beispiel 36

Das gleiche Gemisch von Proteinen wie in Beispiel 35 wurde durch das gleiche Verfahren und auf der gleichen Einrichtung getrennt, jedoch unter der Anwendung, einer, nach dem Beispiel 26 modifizierte Membrane. Das Chromatogramm ist in der Abb. 2 gezeigt.

Beispiel 37

Die gleichen Proteine wie in Beispiel 35 wurden durch das gleiche

Verfahren und die gleiche Einrichtung getrennt, jedoch mit dem Unterschied, dass die, in das Gefäss vorgelegte Lösung von jedem Stoff 50 mg enthielt, d.h. eine 50 mal grössere Menge als in Beispiel 35. Das Chromatogramm der Separation war ganz das gleiche, wie veranschaulicht in Abb. 1.

Beispiel 38

Die Trennung eines Gemisches, bestehend aus 0,1 mg Ribonuklease und 0,1 mg Lysosym, aufgelöst in 0,02 Mol/l Phosphat-Puffer mit pH wert von 6,8, wurde unter den gleichen Bedingungen wie in dem Beispiel 35 und auf der gleichen Einrichtung, jedoch mit einer nach Beispiel 31, hergestellten Membrane durchgeführt. Die Elution wurde bei einem Durchfluss von 1 ml/Min und Druck von 0,1 MPa mit Ausnützung des Gradienten der Ionenstärke des gleichen Puffers, in welchem der Natriumchloridgehalt so anstieg, dass nach 15 Minuten der Salzgehalt 0,5 Mol/l betrug, durchgeführt. Das resultierende Chromatogramm zeigt die Abb. 3.

Beispiel 39

Das gleiche Gemisch von Ribonuklease und Lysozym, wie im Beispiel 38, wurde unter den gleichen Bedingungen auf einer, nach Beispiel 36 hergestellten Membrane getrennt. Das Chromatogramm ist auf der Abb. 4.

Beispiel 40

Die Trennung eines Gemisches, mit dem Gehalt von 150 mg Ribonuklease, 100 mg Ovalbumin und 150 mg Chymotrypsinogen wurde auf einer Einrichtung in der Form eines Prisma, in dem eine Kammer mit dem Volumen von 10 ml ist und dessen Wand eine Membrane mit einer Fläche von 6 x 8 cm und einer Dicke von 1,5 mm, hergestellt nach Beispiel 11 und 19, bildet, durchgeführt. Der Durchfluss des Elutionsmittels war 5 ml/Min bei einem Druck von 0,8 MPa. Die Eluierung wurde bei der Anwendung des gleichen Gradientes der Ionenstärke wie im Beispiel 38 durchgeführt und das Eluat wurde in Probegläser je 10 ml aufgefangen. Das fünfte Probeglas enthielt 5 %, das sechste 85 % und das siebente 10 %

Ribonuklease; das achte Probeglas enthielt 15 %, das neunte 75 % und das zehnte 10 % Ovalbumin und endlich das zwölfte Probeglas enthielt 3 %, das dreizehnte 28 %, das vierzehnte 16 %, das fünfzehnte 32 % und das sechzehnte 20 % Chymotrypsinogen.

Beispiel 41

Die Separation eines Gemisches von 0,15 mg Myoglobin und 0,3 mg Ovalbumin wurde auf der Membrane und der Einrichtung von Beispiel 35 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass in den Puffer mit sinkender Ionenstärke, Acetonitril in so einer Menge hinzugefügt wurde, dass die Konzentration nach 20 Minuten 12 % Vol. bei einem Druck von 0,25 MPa, betrug.

Das Chromatogramm der Trennung ist auf der Abb. 4, zusammen mit dem angewendeten Ammoniumsulfat- und Azetonitril-Gradient, wiedergegeben.

Patentansprüche

1. Makroporöse polymere Membranen für die Separation von makromolekularen Stoffen,

- bestehend aus vernetzten Polymeren oder Kopolymeren auf der Basis von mono- oder mehr- vinylischen Monomeren ausgewählt aus

Akrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methakrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonaten, vorzugsweise Glyzidylitakonate,
Vinylpyridin,
N-Vinylpyrrolidon,
Vinylazetat,
Glyzidylvinylether,
Glyzidylvinyladipat und
Hydroxystyrol,

und einem oder mehreren Vernetzungsmitteln ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat, Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylendimethakrylat, Hydroxyalkylendiakrylaten, Hydroxyalkylendimethakrylaten, Divinylpyridin und Divinylbenzol,

- und enthaltend eine globulare Mikrostruktur, in welcher die globularen Gebilde eine Grösse von 0,05 bis 0,5 μ m haben und miteinander gegenseitig durch kovalente Bindungen gebunden sind und zwischen den globularen Gebilden kommunizierende freie Räume sind.

2. Makroporöse polymere Membranen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ihre gesamte Dicke im Querschnitt 0,2 bis 15 mm und die spezifische Oberfläche, messbar auch in trockenem Zustand, bis zu 400 m²/g beträgt.
3. Makroporöse polymere Membranen nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Polymeren bestehen welches ein Massenverhältnis des(r) monovinylischen Monomeren zu dem(n) Vernetzungsmitteln im Bereich von 5 : 95 bis 95 : 5 Gew. % hat.
4. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 3; dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Kopolymeren bestehen, dass als monovinylisches Monomer das Glyzidylmethakrylat in einer Menge, entsprechend der Konzentration von 5 bis 80 Vol. %, bezogen auf das gesamte Volumen, der in dem Polymerisationsansatz anwesenden Monomeren und der Vernetzungsmittel, enthält.
5. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1

bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus einem Kopolymeren bestehen, welches als Vernetzungsmittel das Äthylendimethakrylat in einer Menge, entsprechend der Konzentration von 20 bis 95 Vol %, bezogen auf das gesamte Volumen der, in dem Polymerisationsansatz anwesenden Monomeren und Vernetzungsmittel, enthält.

6. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der inneren Oberfläche kovalent gebundene Allyl-, Hydroxyl-, Amin-, Sulfonat-, Hydrogensulfonat-, Sulfhydrid-, und/oder C₁₋₁₈ Alkylgruppen, enthalten.
7. Makroporöse polymere Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein armierendes Material oder Einlage enthalten.
8. Verfahren zur Herstellung der makroporösen polymeren Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, durch
- Einbringen eines Monomerengemisches der mono- oder mehrvinylischen Monomeren, ausgewählt aus

Akrylaten, vorzugsweise Glyzidylakrylat,
Methacrylaten, vorzugsweise Glyzidylmethakrylat,
Itakonaten, vorzugsweise Glyzidylitakonat,
Vinylpyridin,
N-Vinylpyrrolidon,
Vinylacetat und
Hydroxystyrol

und eines oder mehrerer Vernetzungsmittel, ausgewählt aus

Alkylendiakrylaten, vorzugsweise Äthylendiakrylat,
Alkylendimethakrylaten, vorzugsweise Äthylen-
dimethakrylat,
Hydroxyalkylendiakrylaten,
Hydroxyalkylendimethakrylaten,
Divinylpyridin und Divinylbenzol,

und eines Polymerisationsinitiatoren, mit Vorteil eines radikalischen Initiators,

aufgelöst in einem porogenen organischen Lösungsmittel in einer Form, gebildet durch zwei temperierte parallele Frontplatten und eine Distanzeinlage, deren Stärke der geforderten Dicke der Membrane entspricht und die so angepasst ist, dass sie im dichtschiessenden Kontakt mit den Frontplatten ist, die Grösse und Form des inneren Raumes der Form, definiert durch die Frontplatten und die Distanzeinlage, angepasst der Grösse und der Form der gewünschten Membrane,

und

- die Polymerisation oder Kopolymerisation, respektive dass Erwärmen der Frontplatten auf die Polymerisations- oder Kopolymerisationstemperatur für die notwendige Reaktionsdauer.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das porogene organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus aliphatischen und aromatischen Alkoholen, Karboxylsäureestern, Äthern, Ketonen, Kohlenwasserstoffen, Silikonölen, niedrigmolekularen Polymeren und ihren Gemischen.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das porogene Lösungsmittel in dem Polymerisationsansatz 40 bis 60 Vol. % beträgt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet dass, das Zyklohexanol oder ein Zyklohexanol-Dodekanolgemisch, enthaltend bis zu 20 Vol. % Dodekanol, als porogenes Lösungsmittel, verwendet wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das monovinylische Monomer(en) und das (die) Vernetzungsmittel in dem Polymerisationsansatz in einem Gewichtsverhältnis von 5:95 bis 95:5, angewendet wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Glycidylmethakrylat als monovinylisches Monomer, in einer Menge von 5 bis 80 Vol.%, bezogen auf das gesamte Volumen der Monomeren und der Vernetzungsmittel, anwesend in dem Polymerisationsansatz, angewendet wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Äthylendimethakrylat als Vernetzungsmittel in einer Menge von 20 bis 95 Vol.%, bezogen auf das gesamte Volumen der Monomeren und der Vernetzungsmittel, anwesend in dem Polymerisationsansatz, angewendet wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die gewonnenen polymeren Membranen chemisch modifiziert sind durch das Einführen von ionogenen, hydrophilen und/oder lyophilen Gruppen, Katalysatoren und/oder Affinanten und/oder anderen aktiven Gruppen oder Molekülen.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Allyl-, Hydroxy-, Amin-, Sulphonat-, Hydrogensulphonat-, Sulfhydrid- und/oder C_{1-18} Alkylgruppen kovalent zu der inneren Oberfläche, gebunden sind.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass ein armierendes Material oder Einlage in den Polymerisationsansatz vor der Polymerisation eingelegt wird.
18. Anwendung der makroporösen polymeren Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 für die Trennung und Fraktionierung von makromolekularen Stoffen, und vorzugsweise von synthetischen Polymeren und Biopolymeren.
19. Verfahren zur Trennung von makromolekularen Stoffen enthaltend die folgenden Stufen:
 - den Durchfluss einer Lösung des zu trennenden makromolekularen Stoffes unter Druck durch die polymere Membrane nach einem der Ansprüche 1 bis 7, mit der Sorption des makromolekularen Stoffes in der Membrane,
 - die Elution mit einem Elutionsmittel, dessen Eigenschaften sich sukzessive oder stufenweise so ändern, dass die einzelnen Komponenten des sorbierten makromolekularen Stoffes eluiert werden,und
 - die Detektion und/oder Sammlung der einzelnen eluierten Komponenten.
20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass in der Elutionsstufe der pH-Wert, die Ionenstärke, die Temperatur und/oder die Zusammensetzung des Elutionsmittels geändert wird, vorzugsweise nach dem im vorhinein gegebenen Program.
21. Verfahren nach den Ansprüchen 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass eine makroporöse polymere Membrane nach einem der Ansprüche 1 bis 7, plaziert und gesichert wird auf einer Unterlage, welche einen Teil der Wände eines Gefäßes bildet, dass eine Flüssigkeitskammer, versehen mit Mitteln zur Anwendung von Druck und wählbar, auch mit Mitteln für das Mischen oberhalb der Membrane, und einem System zum Sammeln der Flüssigkeit unterhalb der Membrane enthält, die Lösung der makromolekularen Stoffe in die Flüssigkeitskammer gefüllt wird, in der Flüssigkeitskammer Druck angewendet wird und die makromolekularen Komponenten oder Fraktionen eluiert und/oder gesammelt werden.

EP 0 320 023

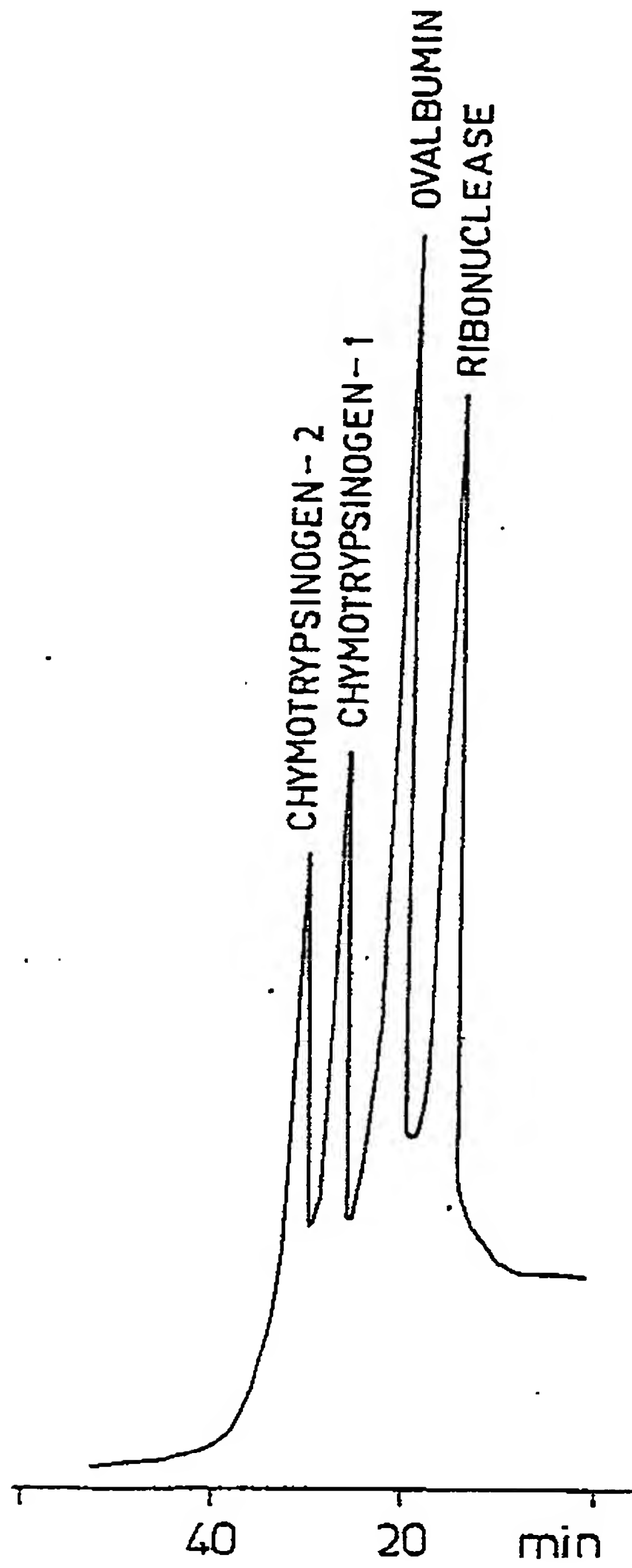


FIG.1

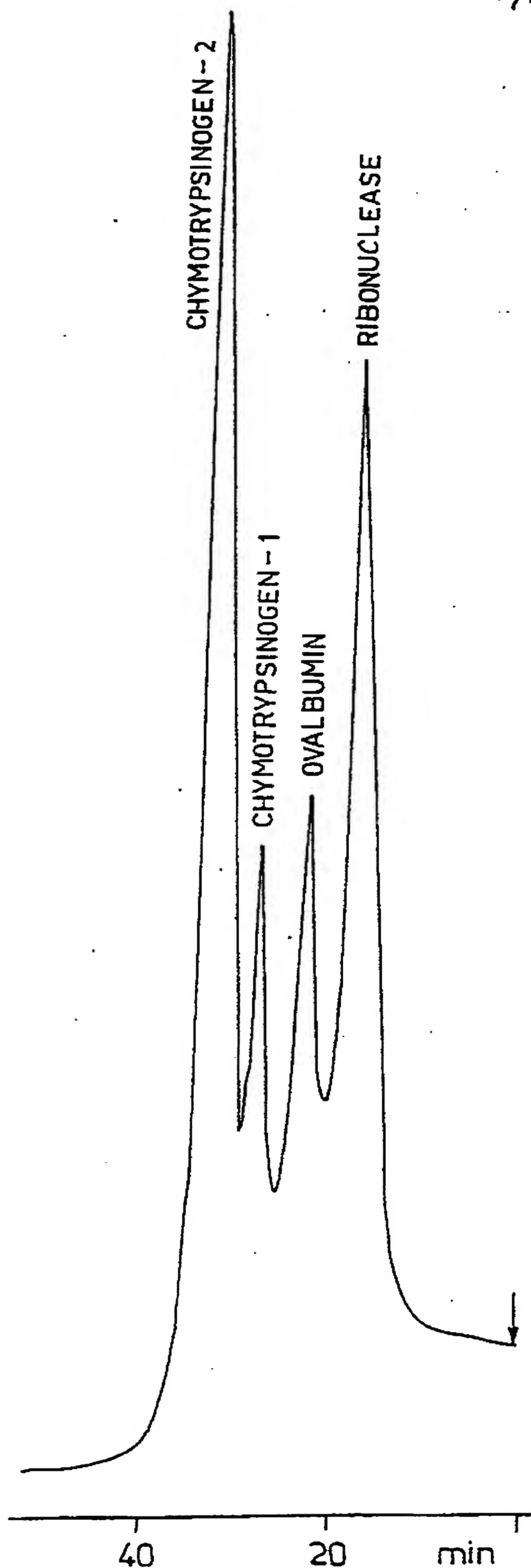


FIG. 2

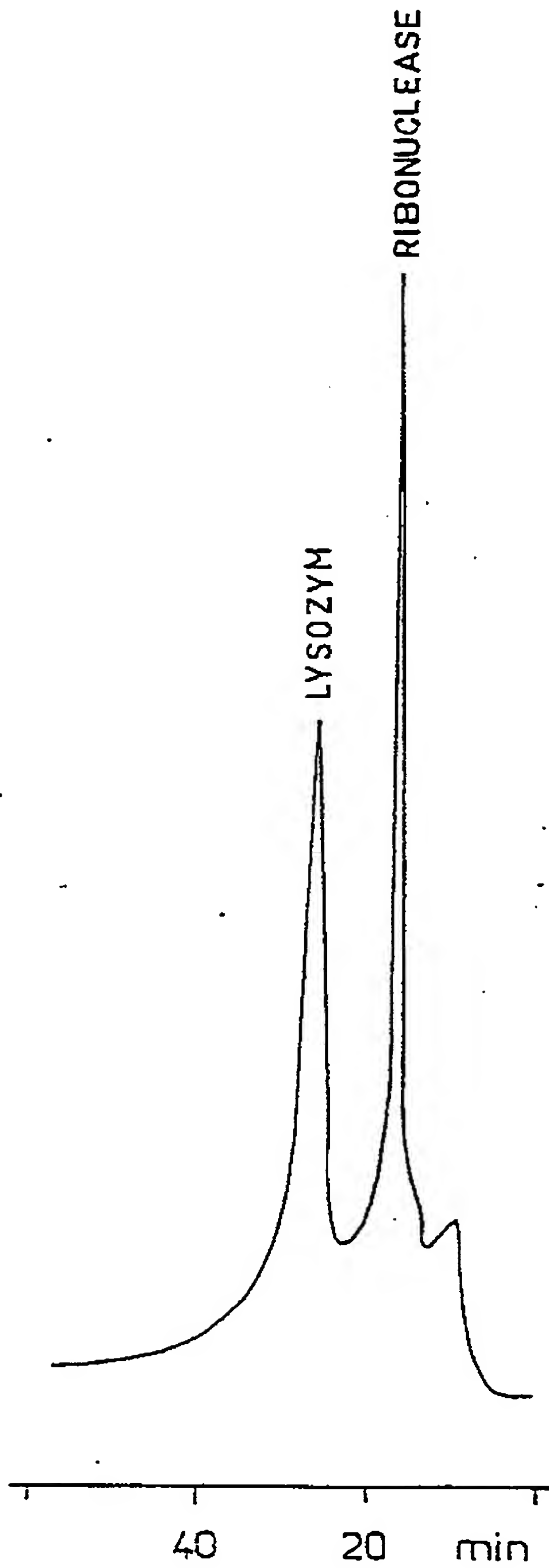


FIG. 3

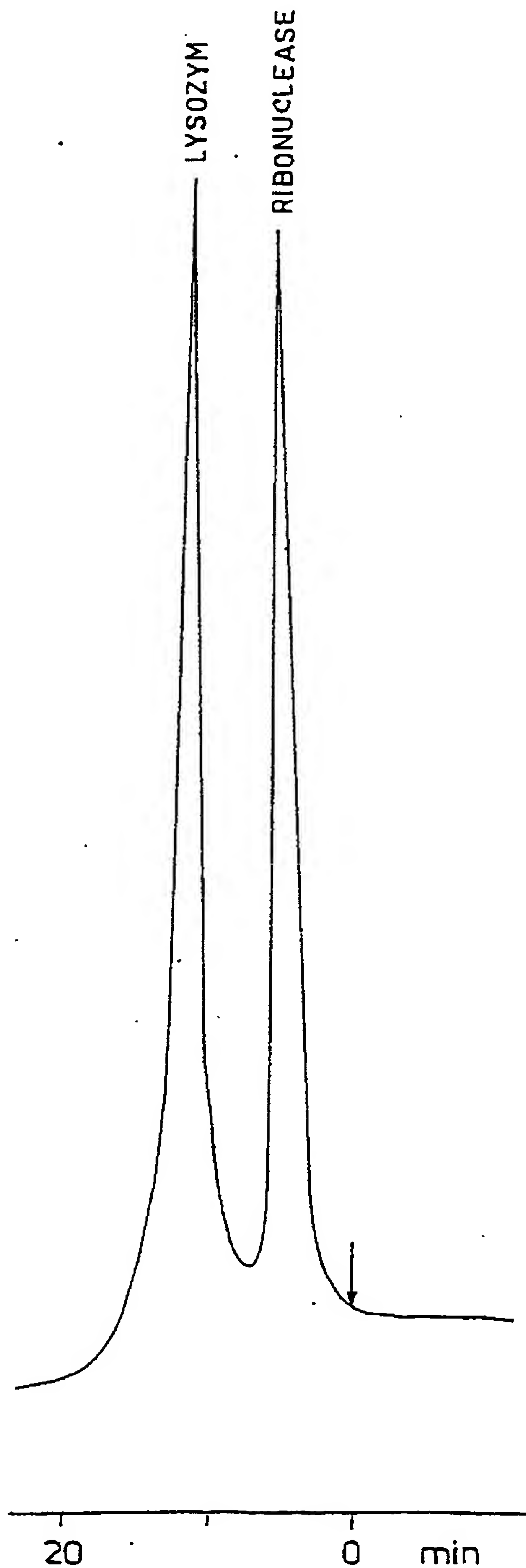


FIG. 4

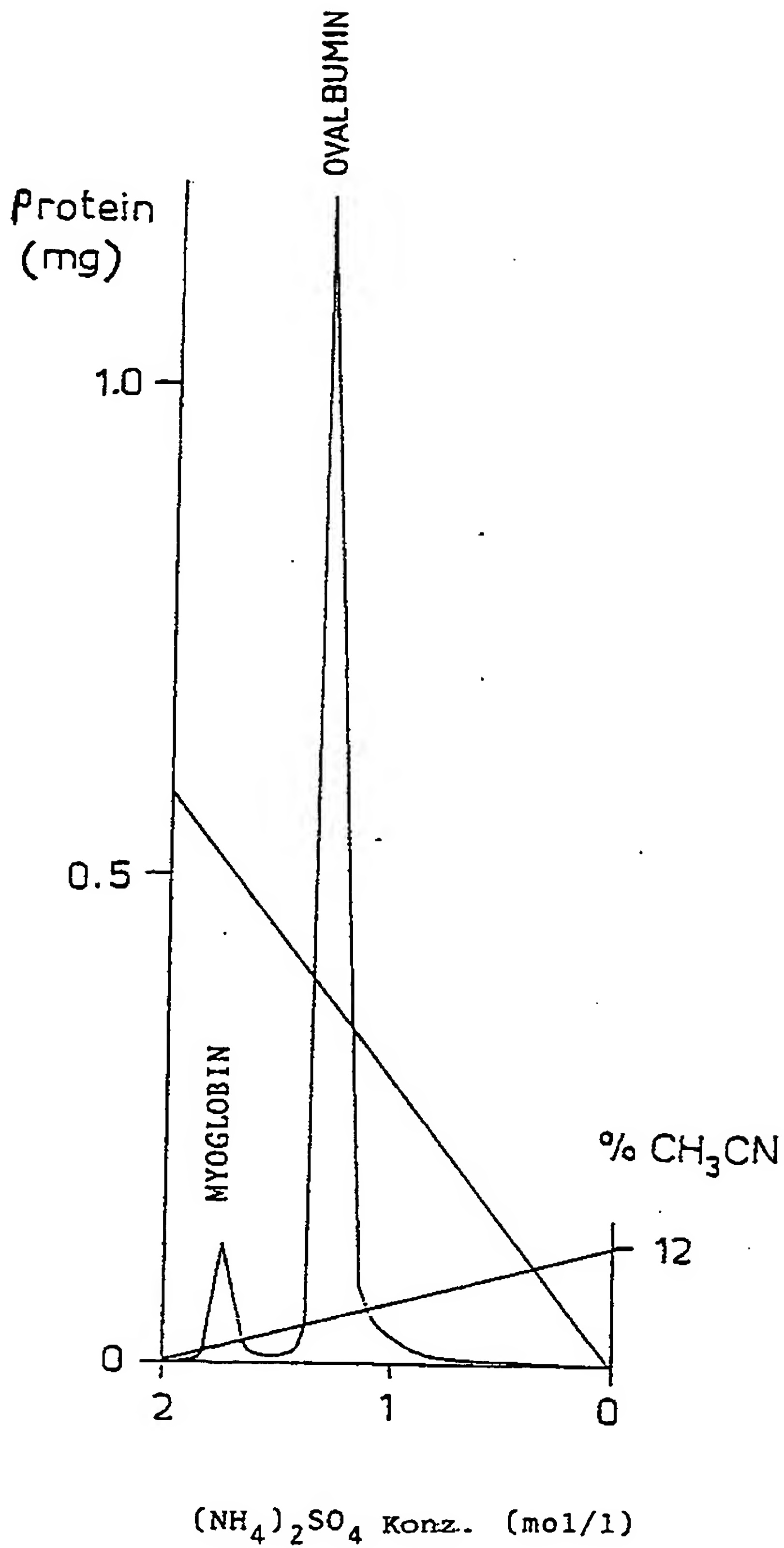


FIG. 5